ÜBER

EIWEISSAUSSCHEIDUNG IM FIEBER

PREISARBEIT

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWURDE

VORGELEGT VON

BENNO HALLAUER,
APPROB. ARZT AUS DANZIG.

WÜRZBURG.

A. STUBER'S VERLAG (C. KABITZSCH).

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

MEINER LIEBEN MUTTER

UND DEM

ANDENKEN MEINES VATERS

GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549820_0107

Über Eiweissausscheidung im Fieber.

(Von der med. Fakultät zu Würzburg preisgekrönt.)

Von

Dr. Benno Hallauer.

Als febrile Albuminurie bezeichnet man seit *Gerhardt*[1]) die bei fieberhaften Erkrankungen häufig auftretende Ausscheidung gerinnbarer Eiweisskörper durch den Harn. Dieselbe ist als eine besondere Form der Albuminurie vor allem dadurch charakterisiert, dass es sich bei ihr nur um geringe Eiweissmengen handelt, neben welchen sich keine — von spärlichen hyalinen Cylindern abgesehen — morphotischen, auf Nephritis hinweisenden Elemente im Harn finden. Auch sonst fehlen bei ihr die klinischen Symptome einer Nierenerkrankung.

Mitunter freilich ist sie nur schwer von einer akuten Nephritis leichteren Grades, in welche sie auch häufig übergeht, zu unterscheiden. Jedenfalls bestehen zwischen der febrilen Albuminurie und der ausgesprochenen parenchymatösen Nierenentzündung zahlreiche Übergänge.

Über die Häufigkeit der febrilen Albuminurie überhaupt, als auch bei den einzelnen Infektionskrankheiten gehen die Angaben der verschiedenen Autoren ziemlich weit auseinander. Nach *Craemers*[2]) in *Leubes* Klinik ausgeführten Untersuchungen findet sie sich ungefähr in 36 % der Fieberfälle. Von der Höhe des Fiebers — darin stimmen alle Untersucher jetzt überein — ist die Eiweissausscheidung nicht abhängig. Dagegen hängt sie aufs engste mit der Art der Infektion zusammen; so findet sie sich bei der Diphtherie, Pneumonie etc. sehr häufig, beim Typhus abdominalis relativ selten.

---

[1]) *Gerhardt*, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. V (1869), S. 212.

[2]) *Salkowsky-Leube*, Die Lehre vom Harn 1882, S. 360.

Gerhardt[1]) selbst stellte die „febrile Albuminurie“ der „renalen“ Form gegenüber, in der Meinung, dass dieselbe durch das Fieber, als solches, hervorgerufen werde. Er räumt jedoch ein, dass „Zustände der Niere selbst es bedingen mögen, dass sie nicht bei allen starken Fiebern gleich stark eintrete.“ — Auch *Bartels*[2]) meinte, dass die Temperatursteigerung auf 40° an und für sich schon zur Eiweissausscheidung führe. Dieser Anschauung trat *Leyden*[3]) entgegen, welcher auf Grund des anatomischen Befundes und insbesondere auch der Beschaffenheit des Harnsedimentes die febrile Albuminurie als eine leichte Form der infektiösen Nephritis auffasst. Auch *Leube*[4]) hält die Irritation des Nierengewebes durch den Infektionsstoff für sehr wesentlich; daneben aber betont er die Bedeutung der Veränderungen des Blutes und der Cirkulation; auch weist er auf die Möglichkeit einer nervösen Entstehung hin. *Senator*[5]) macht vor allem die Änderung des Blutdruckes und der Blutbeschaffenheit und nicht zuletzt die anatomische Alteration der Niere für die Entstehung der febrilen Albuminurie verantwortlich, glaubt jedoch der Annahme einer direkten Wirkung der Infektion auf die Nieren entraten zu können. Ähnliche Anschauungen wie *Leube* vertreten auch *Cohnhein*[6]) und *Naunyn*[7]).

In seinen späteren Veröffentlichungen erkennt auch *Senator*[8]) den Einfluss der Infektionserreger und der Toxine auf die Nieren an.

Das aber wird jedenfalls jetzt wohl allgemein angenommen, dass die febrile Albuminurie — wie jede andere — eine renale Erscheinung ist, bedingt durch eine anatomische oder funktionelle Störung der Nieren.

Es giebt aber noch eine andere, nicht renale Form der Ausscheidung von Eiweiss im Fieber: die febrile Albumosurie, d. h. die Ausscheidung von hydrierten, in der Hitze nicht gerinnbaren Eiweiss-

---

1) Siehe Anmerkung 1.

2) *Bartels*, Nierenkrankheiten, *v. Ziemssens* Handb. d. spez. Path. IX, 1.

3) *v. Leyden*, Über d. erste Stadium des Morb. Brightii. Zeitsch. f. klin. Med. Bd. III (1881), S. 169.

4) *Salkowsky-Leube*, S. 359, *v. Leube*, Diagnose der inneren Krankheiten Bd. I, S. 361.

5) *Senator*, Die Albuminurie Aufl. I 1880, Aufl. II 1890, und *Eulenburgs* Realenc. Bd. I (III. Aufl.).

6) *Cohnheim*, Allgem. Pathologie II. Aufl., S. 801.

7) *Naunyn*, Fieber und Kaltwasserbehandlung. Arch. f. experim. Pathol. und Ph. Bd. XVIII, S. 49.

8) *Senator*, Erkrankungen der Niere 1902.

körpern durch den Harn. Diese Form ist deshalb als eine — wenigstens in der grossen Mehrzahl der Fälle — nicht renale zu bezeichnen, weil es sich bei ihr um Eiweisssubstanzen handelt, welche vom Organismus nicht assimiliert werden können und ihn deshalb schnell durch die Nieren verlassen. Dass dies in der That geschieht, haben zahlreiche Untersuchungen über das Schicksal künstlich in den Kreislauf gebrachter Albumosen, sowie anderer körperfremder Eiweissarten mit Sicherheit gezeigt. Demnach wäre das Auftreten von Albumosen im Harn ein Allgemeinsymptom des Fiebers, oder jedenfalls ein Zeichen, dass irgendwo im Organismus Albumosen entstehen — Eiweisskörper, welche sich unter normalen Verhältnissen weder im Blut, noch in den Geweben jemals finden.

Diese Form der Eiweissausscheidung im Fieber hat bereits *Gerhardt*[1]) soviel ich weiss, als erster — gekannt, wenn auch noch nicht voll gewürdigt. Erst seit kurzem ist sie Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden, deren Mehrzahl jedoch vor den kritischen Untersuchungen *Stadelmanns*[2]) wegen der in ihnen angewandten, keineswegs einwandfreien chemischen Untersuchungsmethoden keine sehr brauchbaren Ergebnisse gezeitigt haben (*Maixner, Hofmeister, Pakanowsky, v. Jaksch, Brieger* u. a.). Näheres über die innigen Beziehungen der Albumosurie zum Fieber wissen wir erst durch die wichtigen und schönen Arbeiten von *Krehl* und *Matthes*[3]) und ihrer Schule. Diese haben es wahrscheinlich gemacht, dass die im fiebernden Organismus entstehenden und zur Ausscheidung gelangenden Albumosen — nach *Krehl* und *Matthes* handelt es sich dabei vor allem um Deuteroalbumosen — es sind, welche die Temperatursteigerung hervorrufen[4]). *Schultes* hat berechnet, dass von allen (bis zum

1) Siehe S. 1 Anm. 1.

2) *Stadelmann*, Untersuchungen über Peptonurie. Wiesbaden 1894; hier auch die ältere Litteratur.

3) *Krehl* nnd *Matthes*, Über febrile Albumosurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 54, S. 501. *Krehl* und *Matthes*, Wie entsteht die Temperatursteigerung im fiebernden Organismus? Arch. f. experim. Pathol. Bd. 38. *Krehl* und *Matthes*, Untersuchungen über d. Eiweisszerfall im Fieber. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 40. *Schultes*, Die Beziehungen zwischen Albumosurie und Fieber. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 58, S. 325. *Schultes*, Weitere Erfahrungen über die Beziehungen zwischen Albumosurie und Fieber. Ebenda Bd. 60, S. 55. *Matthes*, Über die Wirkung einiger subkutan einverleibter Albumosen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 54, S. 39.

4) Siehe auch *Krehl*, Zeitsch. f. allgem. Physiologie 1902, Bd. I, Heft 2. „Die Lehre vom Fieber auf Grund der neueren Arbeiten." *Haack*, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 38, S. 175. *Martin*, Über den Einfluss künstlich erhöhter Körper-

Jahre 1897) veröffentlichten Fällen von Albumosurie 75% auf Infektionskrankheiten kommen. Bei fieberhaften Erkrankungen konnte er sie in 90% der Fälle nachweisen. Zu ähnlichen Resultaten kam *Finigan*[1]). Obschon die febrile Albumosurie von einigen anderen Untersuchern weit seltener gefunden ist, so ist man sich doch darin einig, dass sich sehr häufig bei bestimmten Infektionskrankheiten (Pneumonie besonders im Lösungsstadium, Pyämie, Empyem und allen anderen mit Eiterung einhergehenden Erkrankungen) oft aber auch bei fast allen anderen vorkommt, jedenfalls häufiger als die febrile Albuminurie, mit der sie nichts zu thun hat. Über die Art ihres Entstehens freilich sind die Meinungen sehr geteilt: die einen bringen sie mit dem Zerfall von Gewebsmassen, insbesondere auch von Leukocyten (hämatogene s. histogene Albumosurie) in Zusammenhang; die anderen leiten sie von einer qualitativen Änderung des Eiweissabbaues ab; die dritten von einer direkten Einwirkung der pathogenen Keime auf die Gewebe.

Was meine eigenen klinischen Untersuchungen anbetrifft, so habe ich nur die Ausscheidung von nativem Eiweiss im Fieber studiert. — Ich durfte dieselben im städtischen Krankenhause zu Danzig ausführen; Herrn Sanitätsrat Dr. *Freymuth*, sowie Herrn *Dr. Losse* spreche ich an dieser Stelle für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen meinen herzlichen Dank aus.

Unter 54 Fieberfällen fand ich eine deutliche Eiweissausscheidung 17 mal. Und zwar:

unter	7	Fällen	von Lungentuberkulose	3 mal,	(d. h. in 3 Fällen)
	11	„	„ Typhus adom.	2 „	
	3	„	„ Pneumonie	1 „	
	3	„	„ Polyarthritis rheum.	1 „	
	1	„	„ Morbillen	0 „	
	1	„	„ Varicellen	0 „	
	6	„	„ Diphtherie	2 „	, davon in 1 Fall eine sehr starke Albumosurie
	1	„	„ Meningitis	0 „	
	10	„	„ Scarlatina	4 „	
	1	„	„ Erysipel	0 „	

temperatur auf die Art des Eiweisszerfalles. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 40, S. 453. *M. Ito*, Über das Vorkommen von echtem Pepton im Harn. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71 (1901), S. 29.

[1]) *D. O. Finigan*, Über Albumosurie im Fieber. Dissert. Berlin 1902 (aus *Senators* Klinik). Eigene Untersuchungen und Litteraturangaben.

unter 3	Fällen	von	Angina	1 mal
1	„	„	Noma	0 „
2	„	„	Empyem	1 „
3	„	„	Osteomyelitis (akut)	1 „
1	„	„	Mastitis	1 „

Der Harn der Patienten wurde während des Fiebers täglich untersucht. Von 11 Typhuskranken hatten also nur 2 eine deutliche Albuminurie[1]). Bei 2 anderen konnten (von Herrn Dr. *Petruschky*) Typhusbacillen im Harn nachgewiesen werden; es konnte aber keine Spur Eiweiss ebensowenig morphotische Elemente darin gefunden werden.

Bei einem scharlachkranken Knaben mit febriler Albuminurie, an die sich später eine Nephritis anschloss, konnte ich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (während derselben) Diplokokken im Harn nachweisen. Bei einem anderen Patienten (ebenfalls Scarlatina mit febriler Albuminurie) ging keine der von drei Harnen angelegten Kulturen auf. — Bei einem Kinde mit Diphtherie beobachtete ich nicht nur während des Fiebers, sondern noch drei Tage lang nach der Entfieberung eine deutliche Ausscheidung von Eiweiss und hyalinen Cylindern; der Patient hatte keine Myocarditis und keinen Stauungsharn.

Ich gehe nicht weiter auf meine klinischen Untersuchungen ein; einmal, weil sie nichts Neues ergeben haben, sodann auch, weil die von mir angewandten Methoden des Eiweissnachweises durchaus unzweckmässig waren. Ich ging nämlich so vor, dass ich mit dem filtrierten Fieberharn die *Heller*sche- und die Essigsäure-Ferrocyankalium-Schichtprobe, welch letztere besonders von *v. Jaksch*[2]) als ausserordentlich empfindlich empfohlen wird, anstellte. War eine dieser Reaktionen positiv, so machte ich auch noch die Kochprobe und untersuchte das Sediment. Indessen ist diese Methode des Eiweissnachweises im Fieberharn, sowie in jedem anderen hochgestellten Harn — wie meine späteren Untersuchungen zeigten —, nicht zulässig, da die Konzentration des Harnes die Eiweissreaktionen insbesondere die Salpetersäure- und Ferrocyanwasserstoff-Probe in hohem Masse beeinflusst[3]).

[1]) Auch *Curschmann* (Der Unterleibstyphus, 1898), welcher die Häufigkeit der febrilen Albumosurie bei Typhus eingehend studiert hat (an einem sehr grossen Material), fand sie relativ selten.

[2]) *von Jaksch*, Klinische Diagnostik 1895.

[3]) *Hallauer*, Über den Einfluss der Konzentration des Harns auf den Ausfall der Eiweissreaktionen. Münchener med. Wochenschr. 1903, No. 36. (Vorläufige Mitteilung.)

Über das Wesen der Albuminurie, welche keine schweren Läsionen des Nierengewebes zur Ursache hat, — so die „physiologische Albuminurie“ mit ihren Spezialformen: der „intermittierenden“, der „orthostatischen“, sowie der nach Körperanstrengungen auftretenden Eiweissausscheidung, ferner der Albuminurie bei Stauungszuständen, nervösen Affektionen, Gravidität etc., schliesslich auch der febrilen Albuminurie — ist nichts Sicheres bekannt.

Immerhin ist es doch gelungen, wenigstens einige Beziehungen der Albuminurie aufzudecken. Dies gilt besonders für die durch allgemeine oder lokale Cirkulationsstörungen bedingte Eiweissausscheidung. Bei dieser Form handelt es sich allerdings auch um eine relativ einfache Erscheinung, welche experimentell leicht herbeigeführt werden kann, und bei der im wesentlichen nur ein ursächliches Moment in Betracht kommt, die Hinderung des arteriellen Zu- oder des venösen Abflusses.

Ungleich verwickelter nun liegen die Dinge bei der febrilen Albuminurie; hier vereinigen sich zahlreiche Momente, von denen jeder einzelne unter Umständen an und für sich schon zur Albuminurie führen kann: die Temperatursteigerung, die Veränderung der Cirkulation, des Stoffwechsels und damit der Blutbeschaffenheit, die Alteration des Nervensystems, die Läsion des Nierengewebes und die direkte Wirkung der pathogenen Keime und ihrer Toxine. Die Bedeutung dieser einzelnen Faktoren für das Zustandekommen der febrilen Albuminurie gegeneinander abzuschätzen, ist ausserordentlich schwierig, und wird vielleicht nur an der Hand ausgedehnter klinischer Beobachtungen nach und nach gelingen. Ich habe deshalb auf dem Wege des Tierexperimentes versucht, einige Beziehungen der Eiweissausscheidung im Fieber klarzustellen.

Bei der nun folgenden Besprechung der einzelnen bei Infektionskrankheiten wirksamen Momente, welche für die Entstehung der febrilen Albuminurie in Betracht kommen, will ich meine Versuche kurz darstellen.

1. Die Temperatursteigerung.

Ob bei fieberhaften Erkrankungen die Erhöhung der Temperatur an und für sich schon zur Albuminurie führen kann, ist eine vielumstrittene Frage.

Litten[1]) hat bei Kaninchen nach längerer Überhitzung im Wärme-

1) *Litten*, *Virchows* Archiv Bd. 70, S. 10.

kasten Albuminurie und nach 36 Stunden auch Verfettung der Nierenepithelien hervorgerufen. Auch *Liebermeister*[1]) hat danach Eiweissausscheidung beobachtet; er erklärt sie durch die parenchymatöse Degeneration der Nieren, welche auch er fand, und die er für eine direkte Folge der Überhitzung hält. Auch die bei Infektionskrankheiten häufig auftretenden Veränderungen der parenchymatösen Organe glaubt er durch den Einfluss der hohen Temperatur entstanden. *Senator*[2]), welcher mit besseren Hilfsmitteln als seine Vorgänger arbeitete, sah „nach hinreichend schneller oder hinreichend lange fortgesetzter Erhöhung der Körpertemperatur um 1,5—3,0° C." Eiweiss und hyaline und gekörnte Cylinder im Harn auftreten. In den Nieren fand er in den „schweren Fällen" (mit der *Posner*schen Methode) Eiweissablagerung in den Kapseln und Blutungen in diese und die Harnkanälchen, jedoch keine Degenerationserscheinungen. *Senator*[3]) erklärt seine Befunde durch die Annahme einer Verengerung der Nierenarterien, welche von *Cohnheim* und *Mendelsohn* für die Wärmestauung nachgewiesen ist. Mit dieser Erklärung stimmt es jedoch wenig überein, dass er in seinen Versuchen die Nieren stets mehr oder minder hyperämisch fand, während man doch gerade eine Anämie, wenn nicht Ischämie derselben hätte erwarten sollen. Nach *Nannyn*[4]) tritt selbst nach sehr langer Überhitzung (13 Tage) bei genügender Ventilation, Nahrungs- und Wasserzufuhr keine Schädigung der Nieren ein. *Ziegler*[5]) dagegen, welcher unter den gleichen Bedingungen untersuchte, fand nach längerer Versuchsdauer fettige Degeneration der Leber, später auch der Nieren. Als das Wesentlichste betrachtet er einen starken Untergang roter Blutkörperchen, durch welchen der Hämoglobingehalt des Blutes um 30% und mehr abnehmen könne.

Über den Einfluss der Wärmestauung auf die Nieren habe ich selbst einige Versuche angestellt.

Als Wärmekasten benutzte ich einen grossen Thermostaten[6]), in welchem ein mittelgrosses Kaninchen gut Platz hatte. Derselbe besass eine mit einer Wasserluftpumpe in Verbindung stehende Venti-

1) *Liebermeister*, Pathologie des Fiebers S. 427.
2) *Senator*, Die Albuminurie II. Aufl. 1890, S. 68 ff.
3) *Senator*, ebenda S. 59 und 67.
4) *Nannyn*, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 18, S. 49.
5) *Ziegler*, Kongress für innere Med. 1895, S. 345.
6) Von der Firma Lautenschläger.

lationsvorrichtung, welche während der ganzen Versuchsdauer in Thätigkeit war. Die Innentemperatur des Apparates war konstant.

Versuch I.

Ein ziemlich kleines Kaninchen (letzte Fütterung vor 20 Stunden, Harn: eiweissfrei) wird für 7 Stunden in den Wärmeschrank gebracht: Innentemperatur 37° C. Während dieser Zeit wird es kein Mal — um eine plötzliche Abkühlung zu vermeiden — herausgenommen. Bei der Herausnahme beträgt die Temperatur[1]) des Tieres im Rektum etwas über 43,0°. Das Tier ist sehr benommen und matt. Der Harn des Tieres — durch Auspressen der Blase gewonnen — ist sehr spärlich (20 ccm), stark konzentriert und von saurer Reaktion. Zur Untersuchung wird er auf das dreifache verdünnt. Er zeigt auf Zusatz von verdünnter Essigsäure: leichte Trübung (Nukleoalbumin?).

Die *Heller*sche und Ferrocyanwasserstoffprobe geben einen sehr starken Niederschlag, der sich beim Erwärmen bis auf eine kaum wahrnehmbare Trübung löst, um in der Kälte wiederzukehren. Beim Kochen und Säurezusatz entsteht eine minimale, gerade noch sichtbare, Trübung[2]). Diese Trübung nimmt beim Stehen in der Kälte rasch zu und ist nach 10 Minuten sehr stark; erhitzt man jetzt, so löst sie sich nur zum kleinsten Teil. Dieses Verhalten, das ich öfters beobachtet habe (und zwar immer in solchen Fällen, wo der Harn der Kaninchen reichlich Albumose enthielt), scheint auf der Gegenwart einer Heteroalbumose zu beruhen (?). Der Harn wird, schwach angesäuert, gekocht und filtriert; das Filtrat mit Ammonsulfat in der Wärme gesättigt und filtriert; der Filterrückstand in Wasser gelöst, giebt starke Biuretreaktion; das Filtrat zeigt — auch eingeengt — gar keine Biuretreaktion. Auch die Alkoholfüllung färbt sich in alkalischer Lösung mit Kupfersulfat schön rotviolett. Der Harn enthält also eine minimale Spur nativen Eiweisses, daneben sehr reichlich Albumosen, dagegen kein echtes Pepton *(Kühne)*. Im Sediment: Harnsäure, Oxalsäure, einige hyaline und granulierte Cylinder. — Das Tier hat sich rasch erholt; nach ½ Stunde läuft es bereits umher und frisst.

Der nach 12 Stunden gelassene Harn: mässig konzentriert, Reaktion: sauer, Menge: 150 ccm.

[1]) Eine genaue Messung war leider nicht möglich, da die Skala des Thermometers nicht so weit reichte.

[2]) Wird der Harn noch mehr verdünnt, so ist gar keine Trübung mehr beim Kochen zu bemerken.

Kochprobe: stark positiv
*Heller*sche: „ „
Essigsäure-Ferrocyank.: „ „

Albumosen sind mit den oben angegebenen Methoden nur in Spuren nachweisbar.

Im Sediment: Weise und rote Blutkörperchen.
Spärliche granulierte u. hyaline Cylinder.

Das Tier wird durch Nackenstich getötet (15 Stunden nach Entfernung aus dem Thermostaten). Obduktion: Die Nieren sind etwas schlaff und hochgradig **anämisch**; die Zeichnung undeutlich Mikroskop: Die Epithelien sind etwas vergrössert und sehr stark gekörnt; auf Essigsäure: Aufhellung. In einzelnen Epithelien auch feinste Fetttröpfchen. Die Kerne sind zum grossen Teil gut erhalten und treten auf Essigsäure scharf hervor. An den Glomeruli und den Kapseln keine Veränderung zu bemerken. Das Herz und die anderen Organe zeigen keine makroskopische Veränderung.

Versuch II d. 12. II.

Mittelgrosses Kaninchen (frisch; gut gefüttert; Harn frei von Eiweiss) wird in den Thermostaten gebracht, bei einer konstanten Innentemperatur von 38,0°. Die Temperatur des Tieres beträgt nach 1/2 Stunde im Rektum 42,8°, nach 1 Stunde **43,5°**. Nach 2 1/2 Stunden (im ganzen) wird das Kaninchen herausgenommen[1]). Es ist sehr matt und erholt sich nur langsam (ca. in 1 Stunde). Der gleich nach Beendigung der Überhitzung abgepresste Harn ist sehr stark konzentriert und spärlich; (ca. 30 ccm) Reaktion sauer: Auf verdünnte Essigsäure zeigt der ebenfalls verdünnte Harn deutliche Trübung[2]).

Im übrigen verhält sich derselbe genau wie der 1. Harn im Versuch I: er enthält neben dem Nukleoalbumin (?) eine Spur natives Eiweiss und sehr reichlich Albumosen.

Sediment: Harnsäure, Oxalsäure. Keine morphotischen Bestandteile.

Das Tier ist munter und frisst.

Den 13. II. Der Harn (des nächsten Tages): 15 Stunden nach Beendigung der Überwärmung: mässig konzentriert; Reaktion: neutral.

1) Temperatur bei der Herausnahme 43,5°.

2) Die Trübung löst sich weder beim Erwärmen, noch in geringem Überschuss der Säure, scheint demnach von Nukleoalbumin herzurühren.

Kochprobe + etwas stärker als tagszuvor; auch hier + Salpetersäure wieder starke Zunahme der Trübung beim Stehn; löst sich beim Erwärmen fast gar nicht.

Hellersche Probe:[1]) + + + in der Kälte
+ beim Erwärmen
Essigsäure-Ferrocyank.: + + + in der Kälte
+ in der Wärme.

Auch die anderen Reaktionen der Albumosen sind deutlich, wenn auch schwächer als am vorigen Tage. Natives Eiweiss dagegen enthält dieser Harn etwas mehr, — wenn auch nur in sehr geringer Menge. Auf verdünnte Essigsäure leichte Trübung. Sediment: Einige gekörnte Epithelien. Phosphorsaure Ammoniakmagnesia.

3 Uhr nachmittags. Das Tier wird noch einmal in den Thermostaten bei einer Temperatur von 36,0° gebracht und bleibt dort 2 Stunden. Das Tier bleibt die ganze Zeit über lebhaft. Temperatur im Rektum nach ½ Stunde und am Schluss: 41,3°. Das Tier ist sehr munter. Der abgepresste Harn verhält sich ebenso wie der letzte (Morgen-)Harn.

Den 14. Eine Spur nativess Eiweis viel Albumosen.

Den 15. wie am 14. Sediment: 0

Den 16. Natives Eiweiss nicht mehr nachweisbar. Albumosenreaktionen schwächer, aber noch deutlich.

Den 17. Weder Serumeiweiss, noch Albumosen.

Das Tier ist wie auch an allen vorhergehenden Tagen munter und zeigt keinerlei Veränderungen.

Ein weiterer Versuch wurde angestellt, um den Einfluss der Wärmestich-Hyperthermie zu zeigen.

An einem grossen Kaninchen wurde von Herrn *Dr. Gürber* nach der Vorschrift von *Aronsohn* und *Sachs*[2]) auf der rechten Seite in Chloralhydratnarkose der Wärmestich ausgeführt; — das 1 mal ohne Erfolg. Nach dem 2. auf der linken Seite gemachten tiefen Einstich in den Streifenhügel stieg die Temperatur des Kaninchens für 2 Tage um 1° im Maximum. Nach 8 Tagen wurde der Wärmestich noch einmal auf der rechten Seite ausgeführt; die Temperatur stieg von 39,0° am 1. Tag auf 39,7°, am 2. auf 40,0° am 3. auf 41,2°, um dann in den nächsten 4 Tagen[3]) zu fallen und zur Norm zurückzukehren.

[1]) Die Zahl der Kreuze giebt die Stärke der Reaktion an.

[2]) *Aronsohn* und *Sachs*, *Pflügers* Archiv Bd. 37, S. 232.

[3]) Die Temperatur betrug zwischen 39,0° und 39,9°.

Der Harn wurde während der ganzen Versuchsdauer 2mal täglich untersucht: es war nie eine Spur Eiweiss (ebensowenig Zucker) darin nachweisbar.

Aus diesem Versuch ist nichts zu schliessen. Ein Auftreten von Eiweiss im Harn ohne Cylinder wäre für uns nicht zu verwerten gewesen, da er auch auf nervöse Ursachen hätte zurückgeführt werden können. (*Claude Bernard.*) Andererseits beweist in unserem Fall das Fehlen der Albumunerie auch nichts gegen die Annahme, dass eine Schädigung der Niere durch Hyperthermie hervorgerufen werden kann, da die Temperatursteigerung hier zu gering und zu wechselnd war. Dagegen scheint mir das Ergebnis der 2 Versuche über Wärmestauung sehr wesentlich. Aus ihnen geht mit Sicherheit hervor, dass eine starke Überhitzung schon in sehr kurzer Zeit — ($2^1/_2$ Stunden) — Albuminurie und bei längerer Dauer (7 Stunden) eine schwere Veränderung des Nierengewebes hervorruft. Vor allem aber ist die Tatsache von grosser Wichtigkeit, dass hochgradige Hyperthermie auch zur Ausscheidung von hydrierten Eiweisskörpern führt. Im ersten Versuch sahen wir zuerst eine starke und ganz unzweifelhafte Albumosurie, welche am nächsten Tage einer ebenso starken Albuminurie (mit Ausscheidung von Cylindern) wich; im zweiten Fall bestand neben einer geringen Ausscheidung von Serumeiweiss[1]) ebenfalls eine starke Albumosurie, welche, am hochgradigsten direkt nach der Überhitzung, in abnehmender Stärke über 4 Tage anhielt, die Albuminurie überdauernd. Diese Tatsachen halte ich für um so bemerkenswerter, als *Krehl* und sein Schüler Martin[2]) in einer grösseren Versuchsreihe niemals Albumosen im Harn überhitzter Tiere gefunden haben; und *Krehl*[3]) und *Matthes* aus diesem Grund die Albumosurie für ein wichtiges, ja das einzige Unterscheidungsmittel zwischen Fieber

[1]) Übrigens kann es sich in diesem Fall auch um Gewebseiweiss aus der Niere gehandelt haben.

[2]) *Martin*, Archiv f. experim. Pathol. Bd. 40, S. 453 und Dissert. Jena. „Über den Einfluss künstlich erhöhter Körpertemperatur auf die Art des Eiweisszerfalls." *Martin* hat an einer Anzahl von Kaninchen Hyperthermie durch Wärmestauung und Wärmestich hervorgerufen. Auf natives Eiweiss scheint *Martin* nicht untersucht zu haben; in einem Fall fand er die Essigsäure-Ferrocyankal.-Probe positiv. *Martin* hat sein Tier 24 Stunden lang bei 37° im Brutschrank gehalten. Die höchste Temperatur, die er bei seinen Kaninchen beobachtete, betrug 43,1°.

[3]) *Krehl*, Die Lehre vom Fieber auf Grund der neueren Arbeiten. Zeitsch. f. allgem. Physiologie Bd. I, Heft 2, 1900. Ferner siehe die auf S. 123 angegebene Litteratur.

und Hyperthermie halten. — Auf die Erklärung der Albumosurie in unseren Versuchen werden wir weiter unten zurückkommen.

Was die Ausscheidung von nativem Eiweiss in unseren Fällen anlangt, so scheint sie — für den 1. Versuch ist das durch den anatomischen Befund so gut wie sicher — durch die degenerativen Veränderungen des Nierenparenchyms hervorgerufen zu sein; dafür spricht der Befund von Cylindern (im 1.) und Epithelien (im 2. Fall) im Sediment. Die Alteration des Nierengewebes darf man wohl als eine Folge der durch die Anämie gesetzten Ernährungsstörung aufzufassen. Und die Anämie wiederum, welche im 1. Versuch sehr hochgradig war, ist vermutlich durch den Krampf der Nierenarterien hervorgerufen, welcher reflektorisch durch die enorme, als Mittel der Wärmeregulation eintretende, Hyperämie der Haut und der Körperoberfläche ausgelöst ist (*Cohnheim*). Dass die Temperatursteigerung als solche die Entartung der Nierenepithelien hervorrufen kann, ist unwahrscheinlich; wenigstens haben wir dafür keinen Anhaltspunkt. *Paschutin*[1]) erklärt die Albuminurie der über 41° bei erhitzten Tiere durch Schwächung der Herzkraft, welche nach ihm trotz der Erhöhung der Pulsfrequenz zur Abnahme der Stromgeschwindigkeit führe. Für die Deutung der Albuminurie mag diese Annahme vielleicht genügen; zur Erklärung der degenerativen Prozesse im Nierenparenchym reicht sie nicht aus.

Übrigens scheint nach den Untersuchungen von *Löwy*[2]) auch die Filtration der Eiweisslösungen durch die Temperatur nicht unwesentlich beeinflusst zu werden. *Löwy* fand, dass mit steigender Temperatur der Gehalt an Eiweiss und anderen organischen Substanzen im Filtrat zunimmt. Es steht jedoch noch dahin, inwieweit es erlaubt ist, derartige an toten Membranen gewonnene Resultate auf die lebende Niere zu übertragen.

Wie verhält sich dies nun im fieberkranken Organismus? Kann man auch hier, wie *Gerhardt* glaubte, die Temperatursteigerung als solche für die Albuminurie verantwortlich machen? — — Der moderne Arzt, der gelernt hat, das Fieber als ein Symptom der Infektion zu betrachten, dem die anderen Krankheitserscheinungen ko- und nicht subordiniert sind, wird geneigt sein, die Frage a priori zu verneinen. — Ich möchte das nicht tun. Denn obwohl es feststeht, dass zwischen dem Auftreten der Albuminurie und der Höhe des Fiebers eine Kongruenz nicht besteht, so ist doch der Gedanke nicht von der Hand

[1]) Citiert nach *Salkowsky-Leube* S. 360.

[2]) *Löwy*, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. IX, S. 537.

zu weisen, dass die Momente, welche bei starker künstlich erzeugter Hyperthermie zu so ausgesprochener Schädigung der Nieren führen, in entsprechend vermindeter Form auch bei fieberhaften Erkrankungen wirksam sind, und hier wenn auch nicht allein, so doch im Verein mit anderen Schädlichkeiten die Eiweissausscheidung veranlassen können. Man darf auch nicht vergessen, dass eine Temperatur von 43° beim Kaninchen beim Menschen nur einer solchen von 41° entspricht. Jedenfalls werden wir auch für das Infektionsfieber die Annahme machen müssen, dass nicht die Temperaturerhöhung an und für sich, sondern — wenn überhaupt — die durch sie bedingte Cirkulationsänderung in dem besprochenen Sinne in Betracht kommt.

2. Die Veränderung der Cirkulation.

Aber noch andere Änderungen erfährt der Blutkreislauf bei Infektionskrankheiten. Es findet sich in der Regel eine Verminderung oder Erhöhung des Blutdruckes. Im Beginn der Erkrankung ist derselbe, wie zahlreiche Blutdruckmessungen gelehrt haben, fast immer gesteigert, wenn nicht — das Herz von vorneherein durch die Infektion geschädigt ist. Zu erklären ist diese Zunahme des Druckes in erster Linie durch den Einfluss der Temperatursteigerung, welche nach *Liebermeister* die Schlagzahl des Herzens vermehrt, ohne seine Kontraktionskraft herabzusetzen. Nach *Bouchard*[1]), welcher nach Injektion von abgetöteten Pyocyaneuskulturen eine Kontraktion der Retinagefässe sah, vermögen die Toxine noch dazu durch Reizung des Vasomotorencentrums eine allgemeine Gefässverengerung hervorzurufen.

Die Blutdrucksteigerung nun und die eventuell mit ihr verbundene Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit — das ist durch die Untersuchungen von *Runeberg*, *Heidenhain*, *Munk*, *Senator* u. a. über jeden Zweifel erhoben — führt nicht zur Albuminurie; es müsste denn gerade sein, dass es zu einem Krampf der Nierenarterien und damit zur Ischämie der Nieren kommt. Hierzu dürfte es jedoch bei Infektionskrankheiten nur selten kommen; am ehesten noch beim Tetanus, wo mitunter Temperaturen von 43° beobachtet werden.

Ganz anders aber verhält sich der Blutdruck, wenn das Herz im Laufe der Krankheit — von endokarditischen Prozessen natürlich abgesehen — durch das Virus geschädigt wird (Influenza, Diphtherie,

[1]) Citiert nach *Grawitz*, Pathologie des Blutes 1902, S. 529.

Typhus) oder infolge der Überanstrengung und der vielen anderen im Fieber wirksamen Schädlichkeiten erlahmt. Dann kommt es — und mehr oder minder geschieht dies bei allen schweren und langewährenden Infektionskrankheiten — zu einer Senkung des Blutdruckes, zumal nach den Untersuchungen von *Romberg* und *Pässler*[1]) die bakteriellen Gifte bei intensiver Einwirkung centrale Lähmung der Gefässnerven hervorrufen können. Die Abnahme des Blutdruckes aber und die durch sie bedingte Verlangsamung des Stromes im Glomerulus — darüber sind wohl alle Autoren einig — ist eine der vornehmsten Ursachen der Albuminurie; zwar nicht durch Änderung der Filtration, wie *Runeberg* meinte, dessen Anschauungen durch die Untersuchungen von *Heidenhain, Gottwalt*[2]) u. a. als widerlegt zu betrachten sind. sondern durch Ernährungsstörungen der secernierenden Zellen. — — Es unterliegt keinem Zweifel, dass auch bei der Entstehung der febrilen Albuminurie die Blutdrucksenkung, d. h. die Stauung, eine sehr wichtige Rolle spielen kann; aber sicherlich nicht die Hauptrolle, denn sonst würde — wie *Leube* betont — die Anregung der Herzkraft einen viel deutlicheren Einfluss auf den Grad und Verlauf der Eiweissausscheidung haben, als dies in Wirklichkeit der Fall ist. Dazu kommt, dass die Harnmenge bei der febrilen Albuminurie durchaus nicht immer vermindert ist. Es lassen sich auch sonst keine konstanten Beziehungen der Herzschwäche und der Albuminurie bei Infektionskrankheiten nachweisen; gerade beim Typhus abdominalis, wo die Cirkulation fast immer mehr oder minder darniederliegt, ist Albuminurie selten. Wir werden demnach die Herabsetzung des Blutdruckes dort, wo sie vorhanden ist, als ein unterstützendes Moment anerkennen; jedenfalls dürfte sie für das Zustandekommen der febrilen Albuminurie wichtiger sein als der Einfluss der Temperaturerhöhung. Zugleich mit dieser wird sie kaum wirksam sein, da, wie wir sahen, die Temperaturerhöhung durch Steigerung des Blutdruckes auf die Nieren wirkt, — wenigstens in erster Linie, — dieser Faktor jedoch gerade durch das Gegenteil. Die Temperatursteigerung führt (durch den Spasmus der Nierenarterien) zu einer Anämie, die Blutdrucksenkung zu einer Stauungshyperämie der Nieren.

3. Wichtig ist auch ohne Frage die Veränderung, welche die Blutbeschaffenheit bei Infektionskrankheiten erleidet. Es liegt auf der Hand, dass in Zuständen, wo die Verdauung schwer darnieder-

[1]) *Romberg* und *Pässler*, Kongress. f. innere Med. 1896, S. 256.

[2]) *Gottwalt*, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. IV, S. 423. Litteratur hierüber bei *Salkowsky-Leube* S. 356.

liegt und nur wenig Nahrung aufgenommen wird, wo durch die gesteigerte Verbrennung, insbesondere den abnorm verstärkten Eiweisszerfall die Reservestoffe rapide schwinden, sich die Qualität des Blutes verschlechtern und es dadurch zu einer Unterernährung der Gewebe kommen muss. Dieser dürfte wohl auch an der Entartung der grossen Drüsen, des Herzens und — unter Umständen — der Muskeln ein grosser Teil der Schuld beizumessen sein. Am empfindlichsten in ihrer Funktion gegenüber der Unterernährung sind das Nervensystem und die Nieren. Jenes reagiert darauf mit Reizbarkeit, Schmerzen, Delirien[1]) (in schweren Fällen der Inanition mit Somnolenz, Sopor etc.); diese mit Albuminurie, als Folge fettiger Entartung. Wir werden daher nicht fehl gehen, in manchen Fällen, besonders bei schweren und langdauernden Infektionskrankheiten, welche mit starker Konsumption des Körperbestandes einhergehen, die Albuminurie als eine „dyskrasische" aufzufassen und sie der bei der Leukämie und anderen Blutkrankheiten auftretenden Eiweissausscheidung an die Seite zu stellen. — Man findet in der That bei manchen, besonders den septischen Infektionskrankheiten das Blut stark verdünnt; in schweren Fällen beträgt sein Trockenrückstand statt 10,5% nur 6,25%[2]). Dazu kommen noch andere Momente, deren Wirkung auf die Niere uns zwar unbekannt ist, die aber sehr wohl in irgend einer Beziehung zur Albuminurie stehen können: einmal morphologische Veränderungen: der Untergang von roten, die Zunahme der weissen Blutkörperchen, und der Blutplättchen (?); sodann auch chemische: die Verarmung an Kalisalzen, die Retention von NaCl, die Erhöhung der Alkalescenz, die Zunahme an Harnstoff, Harnsäure, Alloxurkörpern und anderen Abbauprodukten und nicht zuletzt das Auftreten abnormer Bestandteile, der Acetonkörper und verschiedener Eiweissderivate (Albumosen und Histone). — Allerdings findet sich bei den Infektionskrankheiten durchaus nicht immer eine Verdünnung des Blutes; in vielen Fällen (Diphtherie, Sepsis, Infektion mit Pyocyaneus, Tuberkulininjektion) beobachtet man gerade das Gegenteil, eine Eindickung desselben, welche nach *Gärtner* und *Römer*[3]) durch eine Steigerung der Transsudation zu erklären ist. (Vielleicht kann diese auch zur Erklärung der Wasserretention im Fieber (*Leyden*) heran-

[1]) Die im Fieber auftretenden nervösen Reiz- und Lähmungserscheinungen können natürlich noch durch andere Momente veranlasst sein, vor allem wohl durch den Einfluss der Toxine.

[2]) *Grawitz*, Pathologie des Blutes 1902, S. 554.

[3]) *Grawitz*, ebenda S. 529.

gezogen werden.) — Über den Einfluss dieser Veränderungen der Blutmischung auf die secernierenden Epithelien wissen wir im einzelnen nichts; es ist jedoch a priori nicht sehr wahrscheinlich, dass sie für diese sonst so empfindlichen Gebilde gleichgültig sind.

Dass aber auch die Filtrationsverhältnisse mit Änderung der Blutzusammensetzung sich ändern, ist durch die Untersuchungen von *Hoppe-Seyler*[1]) und anderen wahrscheinlich gemacht. Diese haben gezeigt, dass die Filtration von Eiweisslösungen nicht nur durch den Gehalt an Eiweiss, sondern auch an Salzen sehr wesentlich beeinflusst wird; insbesondere vermag der Harnstoff und das NaCl den Eiweissdurchtritt zu befördern.

Weitaus die wichtigste Veränderung des Blutes im weiteren Sinne bildet das Auftreten pathogener Mikroorganismen darin und ihrer Stoffwechselprodukte, d. h. die Infektion und die Intoxikation des Organismus. Diese beiden natürlich im Mittelpunkt der Pathologie der Fieberkrankheiten stehenden Erscheinungen sind selbstverständlich auch für unsere Frage von der grundlegendsten Bedeutung. Wir werden sie bei der Mitteilung unserer Versuche eingehend besprechen. Vorher wollen wir noch die anderen für die febrile Albuminurie in Betracht kommenden Momente erörtern.

4. Zunächst könnte man — worauf besonders *Leube*[2]) hinweist — an eine Mitwirkung nervöser Einflüsse denken. Albuminurie tritt infolge vasomotorischer Störungen bei den verschiedensten Affektionen des Centralnervensystems auf (Apoplexien, Traumen, Epilepsie etc. —) und kann auch leicht artificiell durch Verletzung desselben (*Claude Bernard*) hervorgerufen werden. Es ist nicht unmöglich, dass auch bei fieberhaften Erkrankungen nervöse Momente mitspielen, muss man doch zur Erklärung des Fiebers selbst eine Alteration des Nervensystems, und zwar der wärmeregulierenden Apparate im Mittelhirn annehmen[3]). Nach *Leube*[4]) kommt auch eine direkte toxische Reizung des Splanchnicus in Betracht. (So erklärt auch *Voisins* die Albuminurie nach epileptischen Anfällen). Sehr instruktiv ist in dieser Richtung der von *Leube* mitgeteilte Fall. Es handelt sich dabei um einen Patienten mit Cerebrospinalmeningitis und Albuminurie, welch' letztere mit Besserung der Gehirn- und Rückenmarkserscheinungen

[1]) Citiert nach *Senator*, Die Albuminurie 1890, S. 109.
[2]) *Salkowsky-Leube*, S. 362.
[3]) *Krehl*, Lehrbuch der pathologischen Physiologie 1898, S. 430.
[4]) *Leube*, Diagnose der inneren Krankheiten Bd. I, S. 361.

plötzlich schwand, obwohl die Temperatur gleichzeitig in die Höhe ging. Die Harnmengen sind in diesem Falle leider nicht erwähnt.

Im allgemeinen werden wir jedoch wohl nur dann zu der Annahme einer vasomotorischen Störung berechtigt sein, wenn abnorm grosse oder abnorm geringe Harnmengen ausgeschieden werden.

5. Inwieweit ist die febrile Albuminurie von anatomischen Veränderungen der Niere abhängig? — Die Nieren von Individuen, welche an Infektionskrankheiten zu Grunde gegangen sind, zeigen meist charakteristische Veränderungen. Sie bieten entweder das Bild der „Trüben Schwellung" oder der „parenchymatösen Nephritis" dar, zwischen diesen beiden Formen giebt es zahlreiche Übergänge, so dass eine strenge Scheidung derselben nicht immer möglich ist. Die Nieren derjenigen Patienten, bei welchen in vivo febrile Albuminurie zur Beobachtung kam, zeigen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das Bild der „Trüben Schwellung". Unter diesem Begriff fasst man — ähnlich wie unter dem der akuten „parenchymatösen Nephritis"[1]) — zwei sehr wesentlich voneinander abweichende Veränderungen zusammen: einmal die entzündlich-degenerativen, zweitens die rein degenerativen. Bei der erstgenannten Form findet sich neben der albuminösen Trübung oder Verfettung der Epithelien eine mehr oder minder starke Hyperämie. Besonders die Kapillaren der Glomeruli sind meist prall gefüllt; an einzelnen Stellen sind auch spärliche Leukocyten in das Innere der Harnkanälchen, mitunter auch in das interstitielle Gewebe ausgewandert; in schwereren Fällen findet sich auch eine leichte Desquamation der Kapselepithelien. Diese insbesondere bei bestimmten Infektionen (Scarlatina, Diphtherie) auftretenden Veränderungen bilden eine Vorstufe der akuten parenchymatösen (meist sekundär-infektiösen) Nephritis, von welcher sie nur graduell verschieden sind. Die andere, weit häufigere, Form der Trüben Schwellung ist lediglich degenerativer Art. Die Epithelien, besonders die der gewundenen Harnkanälchen zeigen starke Eiweisskörnelung oder Verfettung. Die Niere ist meist anämisch; neben den Vorgängen der Entartung finden sich keinerlei exsudative oder proliferative Prozesse. Auch von dieser Form leiten viele Übergänge zu der schweren mit Nekrose und Abstossung der Zellen einhergehenden Entartung der Nieren über, welche ebenfalls unzweckmässig als „parenchymatöse Nephritis" bezeichnet wird. Beiden Formen der Trüben Schwellung

[1]) Siehe *Burmeister*, Zur Histogenese der akuten Nierenentzündung. *Virchows* Archiv Bd. 137, S. 405.

gemeinsam ist das Verhalten der Epithelzellen: sie sind entartet aber noch erhalten; die Kerne sind im grossen Ganzen intakt; es findet sich keine Koagulationsnekrose.

Beide Formen bilden auch — darin muss man *Leyden* unbedingt beistimmen — nichts weiter als die Anfangsstadien der entsprechenden Arten der akuten parenchymatösen Nephritis, von der sie nur dem Grade nach nicht prinzipiell unterschieden sind; — und wenn irgendwo in der Pathologie so zeigt sich hier das Willkürliche und Gezwungene einer schematischen Begriffsbestimmung.

Bietet es nun schon grosse Schwierigkeiten, die Albuminurie bei schweren nephritischen Veränderungen zu erklären, so ist es noch viel misslicher die febrile Albuminurie zu den Strukturveränderungen der Nieren in Beziehung zu setzen. Denn absolut konstant sind die Beziehungen zwischen der „Trüben Schwellung" und dem Auftreten einer Albuminurie nicht; man findet nicht selten bei Individuen, welche in vivo beträchtliche Eiweissausscheidung zeigten, sehr geringe oder gar keine Läsion des Nierengewebes, und umgekehrt bei solchen, die keine Spur von Eiweiss im Harn hatten, post mortem die Nieren im Zustande hochgradiger trüber Schwellung oder Verfettung. Das sind aber doch nur Ausnahmen; die Regel ist, dass wenn es zur febrilen Albuminurie kommt, die Niere entzündliche oder degenerative Veränderungen aufweist; freilich nicht umgekehrt. Keinesfalls aber darf man aus dem Vorkommen von Ausnahmen die Berechtigung ableiten, die anatomischen Veränderungen der Nieren bei der Erklärung der febrilen Albuminurie zu vernachlässigen.

Dass entzündliche Veränderungen am Glomerulus zum Übertritt von Eiweiss in den Harn führen, wird heute wohl niemand mehr bezweifeln. Wie steht es nun aber mit der parenchymatösen Degeneration, d. h. der Degeneration der Epithelien der Harnkanälchen, kann auch sie Ursache deu febrilen Albuminurie sein?

Diese Frage ist vielfach diskutiert worden[1]) und von den meisten Autoren dahin entschieden, dass die Entartung der Epithelien unterhalb des Glomerulus — wofern es sich nur um trübe Schwellung oder Verfettung handle — nicht zur Albuminurie führen könne, und dass bei der febrilen Albuminurie und ähnlichen Zuständen lediglich die Glomeruli als Ort der Eiweissausscheidung in Betracht kämen. Als Beweis hierfür führte man vor allem die akute Phosphorvergiftung

[1]) Litteratur bei *Senator*, Albuminurie S. 93.

an, bei welcher es zwar zu hochgradigster Verfettung des Parenchyms, aber nicht zur Albuminurie komme. Dies ist jedoch durch die Untersuchungen von *Munk, Leyden, Senator*[1]) u. a. endgültig widerlegt, welche dargethan haben, dass bei der Phosphorniere stets, wenn auch oft nur in geringem Grade, Albuminurie auftrete. Des weiteren stützten sich die älteren Autoren auf eine viel citierte Arbeit von Frl. *Schachowa*[2]). Diese konnte bei mit Cantharidin vergifteten Tieren, bei welchen sie die Epithelien der Harnkanälchen sehr schwer, die der *Bowman*schen Kapseln jedoch gar nicht verändert fand, — einen Tag ausgenommen — kein Eiweiss im Harn nachweisen. Indessen ist auf dieses Ergebnis wohl nicht viel Wert zu legen; denn einmal ist von neueren Untersuchern[3]) bei der Cantharidinvergiftung beträchtliche Albuminurie beobachtet, und der negative Befund von *Schachowa* ist vielleicht auf die damals üblichen mangelhaften Untersuchungsmethoden zurückzuführen, sodann aber darf man eine Eiweissausscheidung, auch wenn sie nur einen Tag dauert, doch nicht einfach übersehen. Vor allem scheint mir auch der Wert der anatomischen Befunde von *Schachowa* durchaus fragwürdig, da nach neueren Untersuchern[4]) (*Cornil, Aufrecht* u. a.) durch Cantharidin geradezu eine exquisite Glomerulonephritis hervorgerufen wird. — Damit fallen die wichtigsten Einwände, welche man gegen die Mitbeteilung der Harnkanälchenepithelien an der Albuminurie erhoben hat.

Um nun die Bedeutung der Parenchymentartung für die Entstehung der febrilen Albuminurie zu würdigen, wäre es — was *Senator* für die Phosphorniere betont — sehr wichtig, das Verhalten der anderen Drüsensekrete, insbesondere der Galle, in fieberhaften mit trüber Schwellung oder Verfettung der Leber einhergehenden Krankheiten zu kennen. Da ich über diesen Gegenstand keine sicheren Angaben und Arbeiten in der Litteratur auffinden konnte, habe ich eine Reihe von Untersuchungen über das Verhalten der Galle bei Infektionskrankheiten angestellt (siehe Anhang). Aus diesen geht unzweifelhaft hervor, dass die Galle in der That bei Infektionskrankheiten, wofern sich dabei trübe Schwellung der Leber findet, häufig

[1]) l. c.

[2]) *Schachowa*, Dissert. Bern 1876, citiert nach *Salkowsky-Leube* S. 363.

[3]) *Cloetta*, welcher allerdings ebenfalls die Glomeruli wenig lädiert fand, hat dennoch starke Albuminurie gesehen. Archiv für experim. Pathol. Bd. 39 und 42.

[4]) *Birch-Hirschfeld*, Spezielle Pathologie 2. Aufl., Bd. II 2, S. 804.

Eiweiss enthält, mitunter sogar in sehr beträchtlicher Menge; es handelt sich auch hierbei um Serum-Albumin und Globulin. Verfettung der Leber scheint nicht immer zur Eiweissausscheidung zu führen. Da die Leber eine rein parenchymatöse Drüse darstellt und auch sonst als Exkretionsorgan der Niere nahesteht, bietet das Verhalten der Galle fraglos eine wichtige Analogie.

Es ist aber schon a priori höchst unwahrscheinlich, dass die die Harnkanälchen in ihrem ganzen Verlauf auskleidenden Epithelien in Zuständen der Entartung, wenn ihre Konturen, besonders ihre Begrenzung nach dem Lumen der Kanälchen zu verwischt, ihr Protoplasma körnig oder fettig zerfallen ist, dass sie dann nicht irgendwie an dem Übertritt von Eiweiss in den Harn beteiligt sein sollen. Mögen sie nun selbst aus ihrem Zelleib Eiweisssubstanzen abgeben, oder mag ihre Alteration dem Cirkulationseiweiss in den sie umspinnenden Lymphbahnen eine Transsudation in die Harnkanälchen ermöglichen, auf jeden Fall wird ihre Entartung bei den tubulären Erkrankungen der Nieren (Phosphorintoxikation, Anämie, Leukämie etc.) und besonders auch bei der Erklärung der febrilen Albuminurie Berücksichtigung verdienen; gleichviel ob man auf dem Boden der vitalen oder mechanischen Theorie der Nierenfunktion steht. — Auch gerade der Umstand, dass die Eiweissausscheidung bei den Degenerationszuständen des Nierenparenchyms meist nur gering ist, scheint mir eher für als gegen eine Beteiligung der Nierenepithelien zu sprechen. Denn bei diesen haben die in sie hineindiffundierenden Substanzen zunächst die Basalmembran zu passieren, welche nach den meisten Autoren selbst den schwersten toxischen und infektiösen Einflüssen gegenüber sehr widerstandsfähig ist; sodann ist noch der ziemlich hohe Zelleib selbst zu durchdringen[1]). Jedenfalls beweist das Verhalten der Phosphorniere zur Genüge, dass die Epithelien der Harnkanälchen selbst im Zustand starker Verfettung ihre Fähigkeit Eiweiss zu retinieren, nur in geringem Grade verloren haben. Im erkrankten Glomerulus dagegen, wo nichts als eine aus einer einfachen Lage platter Epithelien bestehende, den serösen Häuten nahe verwandte, äusserst dünne Kapsel die Knäuelkapillaren umhüllt und den Eiweissstrom aufhält, werden wir, sobald diese erkrankt, oder aus entzündlicher Ursache in den Knäuelgefässen Stromverlangsamung mit vermehrter Transsudation oder gar mit

[1]) Falls das Eiweiss nicht zwischen den Fugen hindurchtreten kann, wofür wir keinen Anhaltspunkt haben.

Exsudation eintritt, eine meist beträchtliche Eiweissausscheidung erwarten dürfen.

Ich muss an dieser Stelle auf eine von *Lorenz*[1]) aufgestellte Theorie der febrilen Albuminurie kurz eingehen, welche — wie mir scheint, ohne Berechtigung — bei einzelnen Klinikern Anklang gefunden hat. *Lorenz* will in den Nieren von Menschen, welche infolge einer (die Todesursache bildenden) Infektionskrankheit in vivo febrile Albuminurie gehabt hatten, konstant eine Schwellung vieler Epithelien, besonders der gewundenen Harnkanälchen und an diesen auch ein Fehlen des Bürstenbesatzes gesehen haben. (Ähnliches beschreibt er für die Stauungsniere, die akute Nephritis und die Schrumpfniere). Er glaubt, dass der Bürstenbesatz die Funktion habe, das Eiweiss zurückzuhalten, dass daher sein Verlust zur Albuminurie führen müsse, und dieses ist nach *Lorenz* bei allen Erkrankungen der Niere, besonders aber den tubulären, die Hauptquelle der Eiweissausscheidung. Für besonders wertvoll hält er seine Theorie für die Erklärung der febrilen Albuminurie, da, wie er meint, „dieselbe vor allem die Einfachheit für sich hat, wogegen man bisher ein Zusammenwirken von Blutdruckveränderungen, Ernährungsstörungen des Epithels und veränderter Blutbeschaffenheit zu ihrer Erklärung heranziehen musste." — —

Viel mehr als die Einfachheit scheint diese Theorie nicht für sich zu haben. Denn — ohne die Objektivität *Lorenz'* in Zweifel ziehen zu wollen, — scheinen mir schon seine anatomischen Befunde sehr fragwürdig. Jeder, der einmal versucht hat, an der frischen Niere eines soeben getöteten Tieres den Bürstenbesatz zu sehen, wird zugeben, wie ausserordentlich schwierig dies ist, und dass selbst in frisch fixierten, auf das beste behandelten und gefärbten Präparaten derselbe durchaus nicht überall, selbst bei stärkster Vergrösserung (Immersion) sichtbar ist. Steht es doch noch nicht einmal fest, ob der Bürstenbesatz ein konstantes, allen Epithelien zukommendes Gebilde darstellt[2]). Zudem wird jeder Anatom bestätigen, dass gerade der Bürstenbesatz der Nierenepithelien — wie auch die anderen Kutikulargebilde — äusserst vergänglich ist und in der Leiche oft schon nach zwei Stunden nicht mehr mit Sicherheit gefunden werden kann. *Lorenz* hat nun seine Untersuchungen an menschlichen Nieren angestellt, deren Sektion wohl kaum früher als 24 Stunden nach dem

1) *Lorenz*, Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 15, S. 420.
2) *Stöhr*, Lehrbuch der Histologie 1902.

Tode vorgenommen sein dürfte; zudem hat er die Präparate einer komplizierten Härtungs- und Färbungsmethode (Lithion-Karmin-Indulin) unterworfen, wodurch der Bürstenbesatz, dem er selbst die grösste Empfindlichkeit vindiziert, gelitten haben muss. Aus diesen Gründen scheint auch die Theorie von *Lorenz* und seine Befunde auf seiten der Pathologen keine allgemeine Anerkennung, ja kaum Beachtung gefunden zu haben. Die Abbildungen, welche *Lorenz* giebt, und welche in der Schematisierung die Grenzen des Erlaubten weit überschreiten, sind nicht geeignet unsere Bedenken zu zerstreuen. —

Aber gesetzt selbst, seine Befunde wären sichergestellt, so würde dadurch *Lorenz*' Theorie der Albuminurie nicht an Wahrscheinlichkeit gewinnen. Denn es lassen sich gegen die grobmechanischen Vorstellungen, die er von der Eiweissretention, bezw. Ausscheidung hat, die schwerwiegendsten Einwände machen: So das Aufhören der Stauungsalbuminurie mit Hebung der Cirkulation; die geringe Eiweissausscheidung bei hochgradigen Veränderungen des ganzen Parenchyms (Phosphorniere, Infektionsniere) auf der einen, und die starke Albuminurie bei Glomerulonephritiden (Scarlatina) auf der anderen Seite; vor allem aber die Geringfügigkeit der Albuminurie bei der Schrumpfniere, wo doch die Parenchymzellen an vielen Stellen geschwunden sind, und ganze Harnkanälchen ihrer Epithelkleidung entbehren. Diese (letztere) geringe Eiweissausscheidung erklärt *Lorenz* damit, dass, wie er gefunden haben will, die Epithelien bei der chronischen interstitiellen Nephritis zwar geschrumpft sind, ihren Bürstenbesatz aber nur zum kleinen Teil eingebüsst haben (!). Mit dieser Anschauung steht er wohl allein da. — — .

Übrigens hat *Landsteiner*[1]) neuerdings bei der albuminösen Trübung der Nieren eine Zerstörung der regelmässigen Stäbchenstruktur gefunden, welche er mit der Entstehung der hyalinen Cylinder in Zusammenhang bringt.

Wie wir sahen, berechtigt uns der anatomische Befund zu der Annahme, dass es sich bei der febrilen Albuminurie um die ersten Stadien einer entzündlichen oder — häufiger — einer degenerativen Nephritis handelt. Es fragt sich nun, ob diesen Strukturveränderungen auch solche der Funktion entsprechen — von der Albuminurie selbst abgesehen — welche die Annahme einer leichten Nephritis rechtfertigen.

Über das Verhalten der Nierensekretion bei der febrilen Albu-

[1]) *Landsteiner*, Wiener klin. Wochenschrift 1901, Nr. 41.

minurie liegen Untersuchungen von *Lindemann*[1]) vor. Derselbe hat in einigen Fällen neben der Harnmenge den osmotischen Druck (Δ) des Harnes, ferner das Verhältnis $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ und $\frac{\Delta}{\text{N}}$ bestimmt und keine Abweichung von der Norm gefunden. Er schliesst daraus, dass — wie er sich mit grosser Reserve ausdrückt — „febrile Albuminurie vorkommt, welche sich nicht nur durch das Fehlen stärkeren Eiweissgehaltes und von Cylindern, sondern auch durch das Fehlen einer Konzentrationsverminderung von einer akuten parenchymatösen Nephritis unterscheidet." Er folgert daraus[2]), dass es sich bei der fieberhaften Eiweissausscheidung, wenigstens in den drei von ihm untersuchten Fällen (Scarlatina, Gelenkrheumatismus und Lungentuberkulose) nicht um eine Gewebsschädigung der Niere (im Sinne *Leydens*) handele. — Indessen glaube ich nicht, dass der Beweis hierfür durch die Untersuchungen *Lorenz'* erbracht ist, oder dass er überhaupt auf diesem Wege geliefert werden kann. Denn einmal schwanken die von den einzelnen Forschern für den osmotischen Druck angegebenen Grössen (*Korany*, *Senator*, *Lindemann*, *Dreser* u. a.) schon unter normalen Verhältnissen innerhalb weiter Grenzen, und zweitens sind nach den Untersuchungen von *Waldvogel*[3]) die für Nephritis gefundenen Werte für Δ, $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ und $\frac{\Delta}{\text{N}}$ durchaus nicht für diese allein charakteristisch; (sie finden sich z. B. auch bei der Inanition). Überhaupt wird man, wenn man die febrile Albuminurie mit *Leyden* für die Folge einer leichten Nierenentzündung hält, eine deutliche Abnahme der molekularen Konzentration[4]) kaum erwarten dürfen; eher vielleicht eine geringe Zunahme von Δ, da eine beginnende, entzündliche Reizung oft mit einer Steigerung der Funktion verbunden ist: sind doch auch umgekehrt die „spezifischen Diuretica, d. h. diejenigen, welche direkt auf die secernierenden Zellen wirken, in grösseren Dosen Nierengifte. Vor allem aber hängt die molekulare Konzentration des Harnes doch nicht allein von der Funktionstüchtigkeit der Niere ab, sondern auch von dem Blutdruck und der im Blut vorhandenen Menge harnfähiger Stoffe, Faktoren, welche gerade im Fieber eine wesentliche Änderung erfahren.

1) *Lindemann*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 65, S. 53.

2) Dies spricht der Verfasser allerdings sehr unklar aus.

3) *Waldvogel*, Archiv f. experim. Pathol. Bd. 46 (1901).

4) welche natürlich nichts zu thun hat mit dem spezifischen Gewicht = der Summe der Molekulargewichte.

Eine andere Methode die Nierenfunktion zu prüfen, haben wir leider nicht; allenfalls könnte man daran denken, die regulative Thätigkeit der Nierenzellen z. B. dem Zuckergehalt des Blutes gegenüber als Kriterium ihrer Leistungsfähigkeit zu benutzen. - Bekanntlich vermag die Niere selbst im Zustand der schwersten parenchymatösen oder diffusen Erkrankungen — wenigstens beim Menschen — den Zucker des Blutes ganz wie im gesunden Zustand zurückzuhalten, während sie Eiweiss in erheblichen Mengen passieren lässt. Gerade diese Tatsache zeigt, wie wenig wir über die Sekretionsvorgänge und über das Wesen der Albuminurie wissen; denn wie es möglich ist, dass der Zucker mit seinen soviel kleineren Molekülen und seinem dementsprechend soviel grösseren Diffusionsvermögen von den kranken Nierenzellen retiniert, die riesigen Eiweissmoleküle dagegen durchgelassen werden, darüber fehlt uns jede Vorstellung[1]). Die Frage wäre nun die, ob die entarteten Nierenzellen auch in positivem Sinne sich gegenüber dem Blutzucker regulatorisch verhalten können, d. h. ob sie bei Zuständen der Hyperglykämie die überschüssigen Dextrosen aus dem Blut zu eliminieren vermögen. Ob dieses für die parenchymatöse Nephritis untersucht ist, ist mir leider nicht bekannt; für Infektionskrankheiten liegen einige Untersuchungen[2]) vor, welche jedoch nur mit Rücksicht auf den Stoffwechsel angestellt sind. Praktisch verwertbar ist aber auch diese Methode nicht; da die Assimilation des Zuckers im Fieber wahrscheinlich verändert ist[3]).

[1]) Vielleicht, dass die *Overton*sche Lehre über die Abhängigkeit der Diffusion von der chemischen Beschaffenheit der Plasmahaut hier zur Aufklärung beiträgt; etwa so, dass für die Diffusion des Zuckers lediglich die Basalmembran, für die des Eiweisses auch das Protoplasma in Betracht kommt. Sollte sich anatomisch der Beweis erbringen lassen, dass die als sehr resistent geltende Basalmembran bei entzündlichen und degenerativen Veränderungen der Nierenzellen erhalten (und funktionstüchtig) bleibt, so wäre damit eine Möglichkeit der Vorstellung gegeben. Da bei manchen Tieren, z. B. bei Kaninchen, bei schweren Nierenentzündungen Glykosurie auftritt, könnten hier vielleicht vergleichend pathologisch-anatomische Untersuchungen einige Aufklärung schaffen.

[2]) Von *Nebelthau*, Über den Einfluss des Fiebers auf die diabetische Zuckerausscheidung (Arch. f. experim. Pathol. Bd. 46) und von *Campagnolle* über die alimentäre Glykosurie im Fieber (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 60, S. 211). Der erstere fand keine Beeinträchtigung und letzterer sogar eine Erhöhung der Zuckerausfuhr, während *May* (Der Stoffwechsel im Fieber 1893, citiert nach *Campagnolle*) überhaupt keine alimentäre Glykosurie im Fieber hervorrufen konnte. Die Untersuchungen sind alle in Bezug auf den Stoffwechsel angestellt.

[3]) Ein dritter Weg, die Untersuchung des Phlorhizindiabetes ist ebenfalls nicht gangbar, da dieses Mittel viel zu grob ist und ausserdem der Phlorhizindiabetes oft Albuminurie macht.

Somit haben wir — wie mir scheint — zur Zeit kein Hilfsmittel, das funktionelle Verhalten der Niere im Fieber zu prüfen; es bleibt uns nur die Ausscheidung des Eiweisses selbst und der geformten Bestandteile. Einigen Aufschluss bieten diese Dinge nun in der Tat. Zunächst ist die Art der Eiweisskörper, welche zur Ausscheidung gelangen, von Bedeutung. Es findet sich bei der febrilen Albuminurie neben dem Serumalbumin, dem Serumglobulin und den Albumosen, welche wahrscheinlich alle drei nicht aus der Niere stammen, in vielen Fällen noch etwas Nukleoalbumin im Harn. Dieses stammt nach den Untersuchungen von *Cloetta*[1]) stets aus dem Nierengewebe selbst; daher findet man es auch vor allem und besonders reichlich bei akuten, mit starkem Zerfall des Parenchyms einhergehenden Nephritiden. Bei Infektionskrankheiten ist von *Cloetta* selbst als auch vor ihm schon von *Obermayer*[2]), *Fr. Müller*[3]), *Reissner* und anderen das Nukleoalbumin im Harn nachgewiesen. Auch ich habe es nicht selten gefunden. Es findet sich dabei — wenn auch nur in sehr geringen Mengen — viel reichlicher als im normalen Harn und entsteht nicht — wie in diesem (Mörner) — erst auf Zusatz von Essigsäure. Zwar ist die Bemerkung *Cloettas*, dass sich das Nukleoalbumin niemals im Blut finde, nicht richtig; denn nach den Untersuchungen von *Helmbrecht*[4]) ist es sehr wahrscheinlich, dass es sich normaliter im Blute findet und in einzelnen Fällen (Leukämie) ist es mit Sicherheit darin nachgewiesen; im allgemeinen jedoch zumal bei Infektionskrankheiten darf man es wohl aus dem Nierengewebe herleiten. Dass in der That schon eine geringe Schädigung der Niere zur Ausscheidung von Nukleoalbumin führt, haben *Pichler* und *Vogt*[5]) nachgewiesen, welche nach kurzer Unterbindung der Nierenarterien dasselbe im Harn in erheblicher Menge nachweisen konnten.

Für unsere Frage wäre es auch von Wichtigkeit, den Eiweissquotienten im Fieberharn zu kennen, d. h. das Verhältnis des Serumalbumins zum Globulin. Nach den interessanten Untersuchungen von *Cloetta* ist der Quotient um so kleiner, d. h. die ausgeschiedene

1) *Cloetta*, Über die Genese der Eiweisskörper bei der Albuminurie. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 42. *Cloetta*, Dasselbe, ebenda Bd. 48 (1902), Heft 3 und 4.
2) *Obermayer*, Centralblatt f. innere Med. 1892.
3) *Fr. Müller*, Berichte aus der Würzburger med. Klinik 1885.
4) *P. Helmbrecht*, Zur Kenntnis des Serumglobulin, Dissert. Würzburg 1897.
5) *Pichler* und *Vogt*, Centralblatt für innere Medicin 1894.

Menge des Globulins um so grösser, ja frischer und heftiger die Entzündung des Parenchyms ist. *Cloetta* glaubt, dass dies lediglich mit den anatomischen Veränderungen der filtrierenden Membranen zusammenhängt, da es ihm gelang, durch Verdichtung tierischer Membranen (mit Gelatine) den Eiweissquotienten beliebig kleiner zu gestalten. — Im Fieberharn ist die Bestimmung des Quotienten wegen der geringen Eiweissmengen sehr schwierig. Bei Verarbeitung grosser Harnmengen liesse sie sich vielleicht ausführen.

Was die geformten Bestandteile im Fieberharn anlangt, so bieten dieselben im allgemeinen wenig Anhaltspunkte. Die hyalinen Cylinder erlauben keine Schlüsse, da sie bei allen möglichen — mitunter sogar physiologischen Zuständen auftreten. Die granulierten dagegen und die mit gekörnten oder verfetteten Epithelien bedeckten Cylinder darf man, wenn man sie findet, nicht vernachlässigen. Man findet sie nicht häufig; dort aber, wo sie auftreten, bringen sie zuverlässige Botschaft von den degenerativen Prozessen, welche sich in der Niere abspielen. Das Auftreten von Leukocyten im Harn, wenn dasselbe irgend erheblich ist, berechtigt zu der Annahme, dass die entzündliche Form der febrilen Nierenaffektion vorliegt. Auch die Beschaffenheit des Harnsedimentes entspricht den zahlreichen Übergangsformen, welche die Niere selbst zeigt, und in erster Linie sind die zwischen der febrilen Albuminurie und Cylindrurie und der akuten Nephritis bestehenden Unterschiede ebenfalls quantitativer Art. Vor allem aber beweist die Thatsache, dass die infektiöse Albuminurie sehr häufig in ausgesprochene und selbst schwerste Nephritis übergeht [1]), zur Genüge, dass es sich bei ihr um das erste — meist stationäre oder nur wenig progressive — Stadium einer akuten Nephritis handelt. Der leichte Grad derselben geht ohne weiteres aus der Geringfügigkeit der Eiweiss- und Cylinderausscheidung, sodann auch aus ihrer meist ephemeren Dauer hervor.

Wodurch — und damit kommen wir zu dem Kernpunkt unserer Untersuchungen — werden diese Veränderungen, welche die Niere bei Infektionskrankheiten erleidet, hervorgerufen? — — Da, wie wir sehen, die febrile Nierenaffektion und die akute parenchymatöse Nierenentzündung ihrem Wesen nach gleich sind, werden wir für ihre Entstehung auch die gleichen Ursachen — in verschiedenem Grade wirksam — annehmen dürfen. Wir dürfen demnach auch unsere

[1]) Dies gilt nicht für alle infektiösen Nephritiden; so steht die postskarlatinöse Nephritis in keinem Zusammenhang mit der febrilen Albuminurie.

Frage so stellen: Wodurch entsteht bei Infektionskrankheiten die parenchymatöse Nephritis? —

Nun, es liegt auf der Hand, dass die Veränderungen des Blutes, der Zirkulation und der Temperatur die schweren degenerativen und vor allem entzündlichen Prozesse in den Nieren nicht hervorrufen können. — Das kann allein die Infektion selbst sein, die Überschwemmung des Organismus mit krankheitserregenden Mikroorganismen und ihren giftigen Stoffwechselprodukten.

Dass die im Blute kreisenden Bakterien, ebenso ihre Toxine durch die Nieren ausgeschieden werden, wenigstens teilweise, ist durch zahlreiche ältere und neue Untersuchungen über jeden Zweifel erhoben[1]). Über den Mechanismus ihrer Ausscheidung freilich konnte bisher keine Einigung erzielt werden; die Mehrzahl der Forscher *Ribbert*[2]), *Wyssokowitsch*[3]), *Flügge*, *Schweizer*, *Birch-Hirschfeld*, *Charrin*, *Faulhaber* und von den neuesten Untersuchern *Asch*[4]) nehmen an, dass nur die lädierte Niere im stande ist, Bakterien auszuscheiden; erst die durch die Spaltpilze gesetzte Gewebsschädigung ermögliche ihren Übertritt in den Harn; mit diesem brauche jedoch keine Albuminurie verbunden zu sein. Die anderen Autoren dagegen, besonders auch neuere glauben, dass die intakte Niere — gewissermassen als physiologische Funktion — die Fähigkeit habe, Bakterien aus dem Blute zu eliminieren. (*Grawitz*, *Longard*, *Neumann*, *Orth*, *Biedl* und *Kraus*[5]), *v. Klecky*.)

Diese Frage berührt unsere Untersuchung wenig; denn das wird allgemein zugegeben, dass die bei Infektionen auftretenden Erkrankungen der Nieren durch das Virus selbst hervorgerufen werden; und zwar nimmt man an, dass die herdförmigen Erkrankungen des Nierengewebes (mit cirkumskripten Infiltrationen, Nekrosen und Abscedierungen) durch die Mikroorganismen selbst, die diffusen dagegen, besonders die tubulären, das ganze Parenchym gleichmässig betreffenden in erster Linie durch die Toxine erzeugt werden. Dem-

[1]) Litteratur hierüber bei *C. v. Klecky*, Über die Ausscheidung von Bakterien durch die Nieren. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 39, S. 173.

[2]) *Ribbert*, Über unsere jetzigen Kenntnisse der Erkrankung der Nieren bei Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1889.

[3]) *Wyssokowitsch*, Zeitschr. f. Hygiene I. Bd.

[4]) *P. Asch*, Über die Ausscheidung der in die arterielle Blutbahn injizierten Bakterien. Centralblatt f. Harn- und Sexualorgane 1902, Heft 5 und 6.

[5]) *Biedl* und *Kraus*, Über die Ausscheidung von Mikroorganismen. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 37.

nach wird auch die Veränderung der Niere bei der febrilen Albuminurie von den meisten als eine Toxinwirkung aufgefasst. - Dass in der That die Toxine allein auf die Niere höchst deletäre Wirkungen zu entfalten vermögen, ist besonders für die Diphtherie erwiesen. Bei dieser findet man im allgemeinen weder im Blut, noch in den Nieren oder im Harn die Bacillen; die Ausscheidung der Toxine dagegen kann man leicht durch den Tierversuch nachweisen. Gerade bei dieser Infektion, bezw. Intoxikation finden sich Veränderungen der Niere von leichter Irritationshyperämie bis zur schwersten Nephritis. Auch haben *Roux* und *Jersin*[1]) und nach ihnen *Spronk*, *v. Kahlden* u. a. durch Injektion von Diphtherietoxin[2]) typische Nephritis hervorgerufen.

Sonst habe ich in der Litteratur über den Einfluss der Toxine auf die Nieren keine experimentellen Arbeiten finden können. Ich habe deshalb selbst eine Reihe von Versuchen über diesen Gegenstand angestellt, und zwar habe ich abgetötete Typhuskulturen, ferner Erysipeltoxin, Tuberkulin und Diphtherietoxin darauf untersucht.

Die Methodik meiner Versuche sowohl hierüber als auch über das auf andere Weise erzeugte aseptische Fieber war kurz folgende: Als Versuchstiere dienten Kaninchen; dieselben eignen sich zu Untersuchungen über febrile Albuminurie ganz besonders, weil ihre Nieren äusserst empfindlich gegen toxische Einflüsse sind. Gleichzeitig mit der Albuminurie wurde die Albumosurie eingehend studiert. Hierzu eignen sich Kaninchen allerdings wenig, da sie konstant ein tryptisches Ferment im Harne ausscheiden[3]). — Bei jedem frischen Tiere wurde vor Anstellung des Versuchs der Harn an zwei auf einander folgenden Tagen auf Eiweiss untersucht. — Während der Versuchsdauer wurden die Tiere in geräumigen Blechkäfigen gehalten, deren Boden — durch eine Siebscheibe bedeckt — trichterförmig ausläuft, derart, dass der Harn der Tiere sofort in ein untergestelltes Gefäss abfliesst. In allen wichtigen Fällen wurde der Harn durch Auspressen der Blase gewonnen. Die Injektionen wurden streng nach den Vorschriften der Asepsis ausgeführt: Die Injektionsstelle wurde — in 5-Markstückgrösse — rasiert, mit warmem Wasser und

[1]) *Roux* et *Jersin*, Annales de l'Institut Pasteur 1888 und 1889, zitiert nach *Krehl*, Patholog. Physiologie.

[2]) *v. Kahlden*, *Zieglers* Beiträge zur pathol. Anatomie Bd. IX, S. 527.

[3]) Siehe weiter unten.

[4]) Die Spritze wurde mit Alkohol, die Kanüle durch Auskochen sterilisiert.

Seife gewaschen und mit Alkohol und Äther desinfiziert[4]). Die intravenöse Injektion geschah in die Ohrvenen, die subkutane meist über den Glutän, eine Stelle, die sich, wie ich glaube, besonders dazu eignet. Die Temperatur wurde im Rektum gemessen, der Thermometer dazu ca. 6 cm hineingeschoben. Während der Versuche wurde jeder Harn untersucht. Zur Untersuchung auf natives Eiweiss wurde jedesmal die Kochprobe, die Essigsäure-Ferrocyankalium- und die Salpetersäure-Reaktion ausgeführt. Waren dieselben positiv, so wurde auch das Sediment untersucht. Zum Nachweis der Albumosen wurden meist 2 Methoden angewendet. 1. Der Harn wurde — wenn nötig — durch kurzes Kochen enteiweisst und mit Ammonsulfat in der Wärme gesättigt und filtriert; mit dem in wenig Wasser gelösten Filterrückstand die Biuretprobe angestellt. 2. Fällung mit Phosphorwolframsäure in salzsäurer Lösung nach den Vorschriften von *Salkowsky*[2]) und Biuretprobe mit dem Niederschlag. (Die Probe ist sehr bequem, mitunter aber bleibt die harzige Zusammenziehung des Niederschlages aus.) 3. In vielen Fällen wurde zur Kontrolle — um eine Täuschung durch das Urobilin *(Salkowsky, Stokvis)*, welche besonders bei der ersten Reaktion leicht passieren kann, zu vermeiden — noch mit dem 5fachen Volumen[1]) Alkohol gefällt, ebenfalls mit anschliessender Biuretreaktion oder statt dessen in einzelnen Fällen durch Tannin: In einzelnen Fällen, in denen die 2 ersten Proben positiv waren, war die Alkoholfällung negativ, vermutlich dadurch, dass durch Alkohol nur ein Teil der Albumosen gefällt wird; die weit in der Hydration vorgeschrittenen nicht.

Aseptisches Fieber.

Versuch I

durch Injektion von Typhuskulturen, die durch dreimaliges Erhitzen auf 56° abgetötet sind. (Ich verdanke dieselben der Güte des Herrn Stabsarztes Dr. *Dieudonné*.) Die Kulturen enthalten reichlich Albumosen.

1) *Salkowsky*, Praktikum der physiol. Chemie 1900.

Kleines Kaninchen. Harn[1]).

		Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	
18. XII.		38,8	0	0	
19. „	10 Uhr V.	38,2	0	—	
		Injektion von 6 ccm der Kultur; intravenös.			
19. XII.	11 Uhr V.	38,6	—	—	
	1 „ N.	40,2	0	0	
	3 „ „	40,0	—	—	
	6 „ „	40,3	0	?	
	8 „ „	40,0	0	+	
20. „	9 „ V.	40,0	0	++	die Albumosenreaktionen sind
	12 „ „	39,9	0	+	alle 3 deutlich
	4 „ N.	39,9	—	—	
	6 „ „	39,7	0	?	Harnmenge am 20. = 650 ccm
21. „	9 „ V.	39,8	0	0	
	1 „ N.	39,5	—	—	
	6 „ „	39,0	0	0	
22. „	9 „ V.	39,0	0	0	
	5 „ N.	39,4	—	—	
23. „	10 „ V.	39,2	0	0	
	5 „ N.	39,1	—	—	
24. „	10 „ V.	38,9	0	0	
25. „	10 „ „	38,7	—	—	
26. „	10 „ „	38,9	0	0	

Einmalige Injektion einer sterilen starken Typhuskultur hat Fieber und Albumosurie, jedoch keine Albuminurie zur Folge.

Erysipel-Toxin.

Versuch II.

Dasselbe stammt aus dem Schweizer Seruminstitut (Prof. *Tavel*) Max.-Dosis für den Menschen: 0,5 g.

[1]) Die Zahl der Kreuze giebt die Stärke der Reaktionen an; in denjenigen Fällen, in welchen die Albumosen direkt im Harn nachweisbar sind (durch HNO_3 oder Essigsäure-Ferrocyankalium), sind 3 Kreuze gemacht.

Mittelgrosses Kaninchen (frisch).

		Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	
20. XII.		38,9	0	0	
21. „		39,1	0	—	
22. „	10 Uhr V.	39,0	0	—	
		Injektion von 0,2 ccm; intravenös			
22. XII.	11 Uhr V.	40,0	—	—	
	12 „ „	40,5	0	0	
	1 „ N.	40,9	—	—	
	3 „ „	40,8	0	+	Reaktion deutlich
	5 „ „	40,7	0	—	
23. „	10 „ V.	40,0	0	0	
	1 „ N.	39,8	—	—	
	5 „ „	39,6	0	0	
24. „	10 „ V.	39,2	0	0	
	1 „ N.	39,2	0	0	
25. „	10 „ V.	38.9	0	0	
26. „	10 „ „	38,7	0	—	
27. „	10 „ „	38,9	0	—	
28. „	10 „ „	38,6	0	—	
30. „	5 „ N.	38,8	0	—	
		Injektion von 0,4 ccm; intravenös			
30. XII.	6 Uhr N.	40,3	—	—	
	7 „ „	40,7	—	—	
	8 „ „	40,9	—	—	
		Spärlicher konzentrierter Harn			
31. XII.	9 Uhr V.	40,0	0	0	
	12 „ „	39,8	0	?	
	3 „ N.	39,5	0	+	
	6 „ „	39,4	0	0	
1. I.	12 „ V.	39,1	0	0	
2. „	10 „ „	39,1	0	0	
	6 „ N.	39,0	0	0	
		Injektion von 0,3 ccm intravenös			
2. I.	6^{45} „ „	41,4	—	—	
3. „	9 „ V.	39,9	0	++	
	1 „ N.	39,4	0	+	
	6 „ „	39,0	0	0	
		Injektion von 0,4 ccm in 5 ccm physiologischer ClNa-Lösung; subkutan			
3. I.	7 Uhr N.	39,1	—	—	
4. „	10 „ V.	39,8	0	?	
	3 „ N.	39,5	0	+	

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	
4. I. 6 Uhr N.	39,3	—	—	
	Injektion von 0,5 ccm in 6 ccm physiologischer ClNa-Lösung; subkutan			
5. I. 10 Uhr V.	39,8	0	+	
	39,2	0	+	
6. „ 10 „ „	39,3	0	+	
6 „ N.	Injektion von 0,5 ccm in 6 ccm ClNa-Lösung; subkutan			
7. „ 10 „ V.	40,6	+!	++	die Reaktionen auf natives
3 „ N.	39.9	+	+++	Eiweiss schwach aber deutlich positiv. Sediment:
5 „ „	39,7	—	—	
8. „ 10 „ V.	39,7	++	+	Harnsäure, einige Lymphocyten, ein hyalin. Cylinder
3 „ N.	39,6	+	+	
6 „ „	39,5	0! keine Spur	0	
9. „ 10 „ V.	39,5	0	0	
5 „ N.	39,3	—	—	
	Injektion von 0,5 ccm; intravenös			
9. I. 6^{30} Uhr N.	40,6	—	—	
10. „ 9 „ V.	40,0	0	?	
6 „ N.	39,7	eine Spur	+	
11. „ 10 „ V.	39,5	„ „	0	
12. „ 10 „ „	39,2	0	0	

Versuch III.

Einem grossen Kaninchen wird von demselben im Versuch II benutzten Erysipeltoxin 0,1 ccm, also der 5. Teil von dem injiziert, was das viel kleinere Tier II gut vertragen hat; es starb 5 Minuten nach der Einspritzung unter den heftigsten Krämpfen. Die Obduktion zeigte keine Veränderungen.

Erysipeltoxin ruft also Albumosurie hervor; Albuminurie erst nach wiederholter Injektion grosser Dosen.

III. Tuberkulin *(Koch)*.

Dasselbe — ein ganz frisches Präparat — stammt aus Höchst. Es giebt auch in beträchtlicher Verdünnung noch deutliche Biuretreaktion.

Kleines Kaninchen.

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	
28. XII.	38,6	0	0	
29. „ 4 Uhr N.	38,7	0	—	
Injektion von 0,4 g Tuberkulin intravenös				
29. XII. 5 Uhr N.	38,8	—	—	
5^{30} „ „	38,2	0	0	
6 „ „	39,4	—	—	
6^{30} „ „	39,7	—	—	
7 „ „	39,7	—	—	Ausfällung mit Ammonsulfat, Phophorwolframsäure, Alkohol etc.
30. „ 9 „ „	39,2	0	+	
1 „ N.	39,1	—	—	
6 „ „	39,1	0	0	
31. „ 10 „ „	39,1	0	0	
1. I. 10 „ V.	38,8	0	0	
2. „ 5 „ „	38,5	0	0	
Injektion von 0,4 ccm Tuberkulin intravenös				
2. I. 6^{30} Uhr N.	39,8	—	—	deutliche Reaktion bei allen drei Proben
3. „ 10 „ V.	39,7	240 ccm 0	+	
4 „ N.	39,4	170 ccm 0	+	

Um zu unterscheiden, ob die im Harn ausgeschiedene Albumosenmenge grösser ist als die mit dem Tuberkulin injizierte *(Kühne)*, wird eine 200 fach verdünnte Lösung hergestellt, 0,1 Tuberculin auf 20 Wasser; fällt man diese mit Ammonsulfat oder Phosphorwolframsäure (oder Alkohol) aus, so giebt die Fällung in Wasser gelöst eine noch gerade wahrnehmbare Biuretreaktion, die Alkoholfällung nicht mehr. Ein gleiches Quantum Harn giebt auf dieselbe Weise behandelt eine viel stärkere Biuretreaktion (auch die Alkoholfällung). Da das Versuchstier 400 ccm albumosenhaltigen Harns an diesem einen Tage lieferte, so hätte es zum mindesten $\frac{1.400}{200} = 2$ ccm Tuberkulin erhalten haben müssen, wenn die Albumosen des Harnes lediglich aus dem injizierten Tuberkulin stammten; also 5 mal soviel als es in Wirklichkeit erhielt. Obschon diese Berechnung wohl nicht einmal einer approximativen Bestimmung nahe kommt[1]), scheint doch

[1]) Die von *Hofmeister* für den Eiter und Harn angegebene quantitative kolorimetrische Bestimmungsmethode des Albumosengehaltes, die wohl mit Recht vollkommen verlassen ist, geschieht in ähnlicher Weise.

soviel mit Sicherheit aus ihr hervorzugehen, dass das Kaninchen mehr Albumosen ausgeschieden hat als ihm injiziert wurden; dass somit dieses Plus an Albumosen im Organismus entstanden sein muss.

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen
4. I. 10 Uhr V.	38,8	0	0
Injektion von 0,4 ccm Tuberkulin subkutan in 8 ccm physiol. ClNa-Lösung			
4. I. 4 Uhr N.	39,0	0	0
5. „ 10 „ „	39,4	0	?
6 „ N.	39,4	0	0
6. „ 10 „ V.	39,2	0	0
N.	Injektion von 0,5 ccm Tuberkulin in physiol. ClNa-Lösung, subkutan		
7. I. 10 Uhr V.	39,5	500 ccm 0	++
4 „ N.	39,3		+++

Der Harn zeigt auf Salpetersäurezusatz in der Kälte starke Trübung[1]), die sich beim Erwärmen völlig löst. Ebenso sind alle anderen Albumosenreaktionen stark positiv. Da das Tuberkulin auch nicht eine leise Andeutung der *Heller*schen Reaktion in 100facher Verdünnung zeigt und das Kaninchen an diesem Tag 500 ccm Harn liess, hat es mindestens 10 mal mehr Albumosen ausgeschieden als empfangen.

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen
8. I. 10 Uhr V.	39,7	0	+ eine Spur
6 „ N.	Injektion von 0,4 ccm Tuberkulin in physiol. ClNa-Lösung, subkutan		

[1]) Auffällig ist, dass die Reaktion in der Kälte erst nach ca. 1/4 Stunde voll eintritt, während sie nach einmaligem Aufkochen des Harns mit HNO_3 sofort bei raschem Abkühlen in ganzer Stärke eintritt: ein Verhalten, das ich mehrfach beobachtet habe.

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	
9. I. 10 Uhr V.	39,9	+[1]	+	im Sediment einige Lymphocyten
5 „ N.	39,7	+	+	
6 „ „	Injektion von 0,5 ccm Tuberkulin, subkutan			
10. I. 10 „ V.	39,9	+ ein wenig stärker als tags zuvor	+	Sediment wie tags zuvor
5 „ N.	39,4	?	+?	
11. „ 10 „ V.	39,3	0	0	
6 „ N.	39,0	0!	0	

Injektion sehr grosser Dosen Tuberkulin hat also (in dieser Versuchsreihe) neben geringem Fieber eine beträchtliche Albumosurie[2]) hervorgerufen: erst nach häufiger Wiederholung und, wie es scheint, bei allmählicher Wirkung (was durch die subkutane Einführung erreicht wurde), kommt es zu einer minimalen Ausscheidung von Serumeiweiss.

IV. Diphtherietoxin[3]) (unter Toluol aufbewahrt).

Dasselbe stammt aus dem *Ehrlich*schen Institut; ich verdanke es der Liebenswürdigkeit des Herrn Privatdozent Dr. *Römer*.

a) Grosses Kaninchen (frisch); im Harn tryptisches Ferment.

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	Sediment
28 I.	38,9	0	—	
29 „ 10 Uhr V.	38,8	0	—	
11 „ „	Injektion von 1 ccm der Toxinlösung in die Ohrvene.			

[1]) Die Kochprobe +
Hellerprobe + } sehr schwach aber deutlich.
Ferrocyankaliumwasserstoffprobe +

[2]) Nach Tuberkulininjektion beim Menschen hat *Kahler*, Wiener klinische Wochenschrift 1891, unter 29 Patienten bei 18 erhebliche Albumosurie beobachtet.

[3]) Zu den Injektionen wird die Lösung stark verdünnt.

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	Sediment
29. I. 12 Uhr V.	39,4	kein Harn	—	
2 „ N.	40,1		—	
4 „ „	40,7		—	
	Harn stark konzentriert			
29. I. 6 Uhr N.	40,6	++	++	granulierte Cylinder, Leukocyten

In der Nacht vom 29. auf den 30. stirbt das Tier.

Der letzte Harn giebt auf Zusatz verdünnter Essigsäure deutliche Trübung, die weder beim Erwärmen noch im Überschuss der Säure sich löst. Versetzt man den Harn mit einer gesättigten Lösung von schwefelsaurem Magnesium, so entsteht schon auf Zusatz von $^3/_4$ Volumen (bei saurer und alkalischer Reaktion) ein Niederschlag, der sich in alkalischem Wasser löst, um auf verdünnte Essigsäure wieder auszufallen. Hieraus geht mit Sicherheit hervor, dass der Harn reichlich Nukleoalbumin enthält[1]).

Natives Eiweiss: + +

Albumosen: +

Sediment: Tripelphosphat, Eiweissmassen, Leukocyten, granulierte Cylinder.

Ebenso verhält sich der Harn in der Blase des toten Tieres.

Sektion: Milz etwas weich und vergrössert (Infektionsmilz), Leber: Trübe Schwellung; stellenweise Verfettung in den Zellen nachweisbar; Nebennieren: stark hyperämisch.

Die Nieren sind vergrössert und sehr hyperämisch. Präparate nach *Flemming* (Safranin-Osmiumsäure) gefärbt; (Herr Prof. *Dr. Borst* hatte die Güte, dieselben anfertigen zu lassen und zu untersuchen.)

Die Glomerulusschlingen und die Kapillaren sind erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Die Epithelien geschwollen und mit stark gefärbten Körnchen gefüllt; die Kerne stellenweise undeutlich. Einzelne Epithelien abgestossen. In den Endothelien der Glomeruli stellenweise geringe, aber deutliche Verfettung.

Also: Entzündlich-degenerative Veränderungen.

[1]) Ein anderer Nachweis von Nukleoalbumin ist im Harn kaum möglich. Der Nachweis von Phosphor durch Glühen mit Soda und Salpeter ist der kleinen Mengen wegen und wegen der Gegenwart von Phosphaten im Harn sehr schwierig.

IV b) Diphtherietoxin.

Kaninchen[1], **mittelgross** (frisch). Im Harn tryptisches Ferment.

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	
3. II. 10 Uhr V.	0	—	—	
11 „ „	Injektion von 1/5 der dem Tier im Versuch IV a injizierten Menge, subkutan			
3. II. 12 Uhr V.	39,0	—	—	
3 „ N.	39,4	—	–	
5 „ „	39,7	0	0	
1/28 „ „	39,8	—	—	
4 „ 10 „ V.	39,5	+	0	Harn sehr reichlich, wässerig und klar
3 „ N.	39,4	+ eine Spur	0	
6 „ „	39,4	++	0	Harn sehr spärlich und konzentriert

In der Nacht vom 4./5. Exitus.

Sediment: Granulierte Cylinder-Epithelien.

Der Harn, der Blase entnommen, enthält Nukleoalbumin (in derselben Weise nachgewiesen wie in Versuch IV a).

Sediment: Leukocyten, rote Blutkörperchen. Viel natives Eiweiss, keine Albumosen, hyaline und gekörnte Cylinder, granulierte Epithelien.

Die Obduktion: Geringes Exsudat in der Pleura- und Perikardialhöhle. Herz schlaff. Leber hochgradig verfettet. Zellkerne zum grossen Teil unsichtbar (auch auf Säurezusatz). Nebennieren auf das Doppelte vergrössert, weich, die Rinde dunkelrot, das Mark schwefelgelb.

Die Nieren: hyperämisch, schlaff, Zeichnung verwischt, Rinde schmutzig und verbreitert. Die Epithelien besonders der gewundenen Harn-Kanälchen in starker trüber Schwellung und teilweiser Verfettung. Kerne zum Teil undeutlich; sonst wie in Versuch IV a.

Die Galle: (reichlich) dunkelbraun, klar. Auf das 4fache verdünnt, nach der Ausfüllung des Mucins:

[1]) Das Tier wurde bereits zu den Tuberkulininjektionen benutzt.

Kochprobe +
Schwefelreaktion + +
scheint demnach Eiweiss zu enthalten.

IV c) Diphtherietoxin.

Grosses Kaninchen (vor 2 Monaten zur Injektion von Albumosen benutzt; der Harn verdaut stark.

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	Sediment
6. II.	39,1	0	—	
5 Uhr N.	39,0	—	—	
Injektion von 1/10 der Dosis in Versuch IV a in physiol. ClNa-Lösung, subkutan				
7. II. 9 Uhr V.	40,9	+	0	
12 „ „	40,8	kein Urin		
5 „ N.	40,8			
Harn mässig konzentriert, 150 ccm				
8 „ 9 „ V.	37,0	++	0	Leukocyten
12 „ „	37,8	++	0	keine Cylinder

Das Tier liegt stundenlang in Opistotonusstellung (Urämie?).
Am Nachmittag stirbt das Kaninchen.
Der Blasenharn: Eiweiss +
Albumosen 0
Sediment: Leukocyten, keine Cylinder.
Obduktion: Exsudat in der Perikardial- und Pleurahöhle. Leber: stark verfettet. Nebennieren: wie in Versuch IV b.
Nieren: hyperämisch, trübe Schwellung. Die Kerne durchweg gut erhalten und auf Essigsäure scharf.
Galle: Kochprobe +
Schwefelreaktion +

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass das Diphtherietoxin zwar ein sehr starkes Nierengift darstellt, das Erysipeltoxin dagegen und das Tuberkulin erst nach oft wiederholter Injektion grosser Dosen eine minimale Ausscheidung von Serumeiweiss hervorrufen. Fieber und Albumosurie wurde durch alle 4 Gifte, letztere besonders durch Erysipel und Tuberkulin erzeugt. — Diese Ergebnisse legen

den Gedanken nahe, dass es bei den entsprechenden Erkrankungen[1]) der Menschen, z. B. beim Erysipel, bei dem febrile Albuminurie ziemlich häufig auftritt, sich nicht allein um eine toxische Schädigung der Nieren handelt; sondern, dass auch die Bakterien an der Gewebsläsion beteiligt sind, sei es durch die giftigwirkenden Substanzen ihres Zellleibes (Bakterioproteine), sei es durch Toxinausscheidung an Ort und Stelle.

Aseptisches Fieber durch körperfremde Eiweisskörper.

Nachdem durch die Untersuchungen von *Brieger*, *Fraenkel*, *Kühne*, *Matthes* u. a. in einer grossen Anzahl von Bakteriengiften Albumosen nachgewiesen und durch die Arbeiten aus *Krehls* und *Matthes* Schule[2]) für diese sowohl wie für viele andere Eiweisskörper der Beweis erbracht war, dass sie Fieber und Albumosurie hervorrufen, lag es nahe die Wirkung der Eiweisskörper auf die Niere zu untersuchen. Obwohl das Schicksal der in die Blutbahn gebrachten heterogenen Eiweisssubstanzen gerade in den letzten Jahren Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen ist[3]), ist gerade diese Frage wenig beachtet worden. Zwar wird von einzelnen Autoren erwähnt, dass neben den in den Kreislauf gebrachten unassimilierbaren Eiweisskörpern kein Serumeiweiss im Harn nachweisbar ist. Eingehend untersucht ist dies jedoch — soweit sich aus den Versuchsprotokollen entnehmen lässt — in neuerer Zeit[4]) nirgends. Die meisten Autoren streifen nicht einmal die Möglichkeit einer echten Albuminurie. So erwähnt z. B. *Neumeister*[5]), dass nach Injektion von Kasein das im Harn erscheinende „Kasein" „offenbar verändert" gewesen sein müsse, „denn es liess sich wohl durch Salpetersäure, durch Essigsäure-Ferrocyankal, aber nicht mehr durch Essigsäure oder Salzsäure allein ausfüllen". Der Phosphornachweis genügt keineswegs diesen wie Serumeiweiss sich verhaltenden Körper als Kasein

1) Von der Diphtherie abgesehen.

2) *Krehl*, Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Tieren. Archiv f. experim. Pathol. Bd. 35, S. 222. *Haack*, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 38, S. 175. *Krehl* und *Matthes*, Arch. f. klin. Med. Bd. 54, S. 501.

3) Litteratur bei *Neumeister*, Lehrbuch der physiol. Chemie 1897, II. Aufl., S. 300. *Munk* und *Lewandowsky*, *Pflügers* Arch. 1899, Suppl. S. 73. *Neumeister*, Zeitschr. f. Biologie Bd. 24, S. 272. *Thompson*, Centralbl. f. Physiol. 1901.

4) Ältere Litteratur über diesen Gegenstand bei *Senator*, Die Albuminurie.

5) *Neumeister*, Sitzungsberichte der physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1889, S. 64.

zu charakterisieren. Nur drei Arbeiten habe ich finden können, in denen diese Frage erörtert ist, die eine von *Kunzen* und *Krummacher* [1]), welche nach Injektion von Hämoglobin (0,5—1,0 g pro Kilogramm Tier) bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden nicht nur Temperatursteigerung und Hämoglobinurie, sondern auch beträchtliche Ausscheidung von Serumeiweiss (ohne Nephritis) beobachtet haben. Damit stimmt gut die Erfahrung der Kliniker überein, dass es bei der „paroxysmalen Hämoglobinurie" fast immer zu einer Albuminurie kommt, welche nach *Leube* [2]) in vielen Fällen durch die nierenreizende Wirkung des Hämoglobins zu erklären ist. *Lilienfeld* [3]) sah nach Injektion von Syntonin das doppelte der injizierten Eiweissmenge im Harn austreten. Er erklärt dies durch die Annahme einer Nierenreizung. — Die dritte, sehr interessante Arbeit stammt von *Askoli* [4]). Dieser hat mit Hilfe der modernen biologischen Untersuchungsmethode die schon von *Claude-Bernard*, *Brown-Séquard*, *Lecorché*, *Stockvis* und anderen aufgeworfene Frage, ob es sich bei der nach starkem Genuss roher Eier auftretenden Albuminurie um Eier- oder Serumeiweiss handle (welche zwei Substanzen bekanntlich kaum mit Sicherheit chemisch unterschieden werden können) zu lösen versucht. Es gelang ihm durch die Präcipitinreaktion nachzuweisen, dass in der That nach subkutaner Injektion, wie auch nach excessivem Genuss von rohem Eieralbumin dieses sowohl, wie Serumeiweiss im Harn erscheint. Zum Studium unserer Frage ist es nun natürlich einfacher, Eiweisskörper zu wählen, welche ohne weiteres chemisch von dem Serumeiweiss zu unterscheiden sind, z. B. Kasein oder Albumosen. Letztere haben für uns noch insofern ein besonderes Interesse, als sie ja auch, wenn auch nur in sehr geringer Menge, im fiebernden Organismus entstehen. — Die nun folgenden Versuche über die Wirkung der Eiweisskörper auf die Nieren (Kasein, Albumosen, Trypsin, Pepsin), welche ich auf den Rat von Herrn Prof. *v. Frey* angestellt habe, wurden, hinsichtlich der Methodik in derselben Weise wie die Versuche über die Toxinwirkung angestellt; auch hier wurde in erster Linie auf die Ausscheidung von nativem und hydriertem Eiweiss neben der der eingespritzten Substanzen geachtet. Die Injektionen wurden ebenfalls möglichst aseptisch ausgeführt.

[1]) *Kunzen* und *Krummacher*, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 40, S. 229.

[2]) *Leube*, Diagnose II. Bd., S. 366.

[3]) *Lilienfeld*, Zeitschr. f. physik. und diät. Therapie 1899, Bd. II.

[4]) *Askoli*, Über den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiss. Münchner med. Wochenschr. 1902, Nr. 10.

I. Kasein.

Dasselbe wurde nach der Vorschrift von *Hammarsten* aus Milch dargestellt.

Grosses Kaninchen (frisch).

		Temp.	Kasein	nativ. Eiweiss	Albumosen	
10. XII.	10 Uhr V.	38,1	—	0	0	
	11 „ „	38,5	—	0	0	
	7 „ N.	Injektion von ca. 0,5 g subkutan				
12. XII.	9 „ V.	39,1	0	0	0	das Tier zeigt keine Ver-
	1 „ N.	39,4	—	—	—	änderungen: an der In-
	6 „ „	39,4	0	0	—	jektionsstelle eine leichte
13. „	11 „ V.	39,3	0	0	0	Infiltration, die schnell
14. „	9 „ „	39,5	0	0	0	schwindet
	12 „ „	39,5	—	—	—	
	4 „ N.	39,2	—	—	—	
15. „	9 „ V.	39,4	0	0	0	
16. „	4 „ N.	39,5	—	—	—	
	4 „ „	Injektion von 2 g Eukasin subkutan in 15 ccm physiolog. ClNa-Lösung				
16. XII.	7 Uhr N.	39,8	} Anurie			
17. „	10 „ V.	40,2				
	5 „ N.	40,3	+	++	+	} Harnsäure; keine mor-
18 „	10 „ V.	40,0	++	++	+	phologischen Bestand-
	5 „ N.	40,2	++	+++	?	teile
19. „	10 „ V.	39,6	kein Harn			Abscess an der Injektions-
						stelle
	3 „ N.	39,4	++	+++	+	keine Cylinder
20. „	10 „ V.	39,6	0	+	?	
21. „	10 „ „	38,9	keine Trübung auf Zusatz v. Säure. Nach längerem Stehen in der Kälte nach Zusatz von HNO_2 Trübung, die sich nicht beim Erwärmen löst			
22. „		38,7	0	+?	0	
23. „		38,9	0	0	0	
24. „		39,0	0	0	0	
25. „		38,8	0	0	—	
26. „		38,9	0	—	—	
	4 Uhr N.	Injektion von 1 g Eukasin in 15 ccm physiol. ClNa-Lösung in die Vena jugularis				

Das Tier stirbt unmittelbar nach der Injektion unter Konvulsionen und Asphyxie; Herz noch lange in Aktion.

Der Abscess enthält weissen käsigen Eiter; derselbe wird in Wasser aufgeschwemmt, schwach angesäuert, gekocht und filtriert: das Filtrat zeigt weder beim Kochen noch auf Zusatz von Essigsäure Trübung; giebt jedoch starke Biuretreaktion. Echtes Pepton nicht nachweisbar.

II. Albumosen.

Es wurde das „Pepton"gemisch von *Witte* hierzu benützt: die Lösung wurde jedesmal vor der Injektion durch 15 Minuten langes Erhitzen auf 100° sterilisiert.

Albumosen I a.

Grosses Kaninchen (ungebraucht). 10% Lösung in physiol. ClNa-Lösung.

			Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	Sediment	
4. XII.	9 Uhr	V.	38,9	0	—	—	
	4 „	N.	Injektion von 15 ccm = 1,5 g subkutan				
4. „	7 „	„	38,6	Anurie			
5. „	10 „	V.	38,8				
	2 „	N.	40,1	++	+++	0	Abscess an der Injektions-
6. „	10 „	V.	39,7	++	+++	—	stelle
	2 „	N.	39,8	+	++	0	
	8 „	„	39,2	+	++	—	
7. „	10 „	V.	39,2	+	+	—	
				eine Spur			
8. „	9 „	„	39,0	0	0	–	die Haut an der Injektions-
9. „	9 „	„	38,6	0	0	—	stelle nekrotisch, stösst
10. „	9 „	„	38,7	0	—	—	sich ab
11. „	9 „	„	38,5	0	—	—	
12. „	9 „	„	38,8	0	0	—	
	6 „	N.	Injektion von 1,5 g Pepton subkutan				
13. „	9 „	V.	39,9	kein Urin [1]			
	12 „	„	39,8				
	6 „	N.	39,3				
14. „	10 „	V.	39,2				
			Harn konzentriert				

[1]) Das Fehlen der Eiweissausscheidung in diesem Versuch ist nicht zu erklären. Es scheint irrtümlicher Weise der Harn des Tieres vom Diener weggegossen zu sein.

				Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	Sediment	
15. XII.	9	Uhr	V.	39,4	0	0	—	Abscess an der 2. Injektionsstelle
	12	„	„	38,5	0	0	—	
	5	„	N.	38,4	0	0	—	
	6	„	„	Injektion von 5 ccm der Lösung = 0,5 g subkutan				
16. „	10	„	V.	40,3	Anurie			
	3	„	N.	40,3				
	6	„	„	40,0				
17. „	10	„	V.	39,6				
	1	„	N.	39,5	+	++	Harnsäure etc.	
18. „	12	„	V.	39,5	++ Nukleoalbum.	+++	keine morphologischen Bestandteile	
	6	„	N.	39,2	+ Nukleoalbum.	+	—	
19. „	3	„	„	38,9	+ eine Spur	+!	—	
20. „	9	„	V.	39,2	0!	0!	—	
	10	„	„	39,2	0	0	0	
	4	„	N.	39,1	Injektion von 2 ccm der Lösung = 0,2 g Pepton			
21. „				39,7	Anurie			die Anurie nach den Albumoseninjektionen ist wohl durch die Herabsetzung d. Blutdrucks, welchen sie bewirken (*Schmidt*-Müllheim, *Neumeister*), zu erklären. Die widersprechenden Befunde von *Thompson* [1]), nach welchem die Albumosen diuret. wirken, weiss ich nicht zu erklären
				39,9				
				39,8				
22. „	10	„	V.	39,5	+	+	Harnsre. Oxalsäure	
	5	„	N.	39,4	+	+	—	
23. „	10	„	V.	38,9	+ eine Spur	+ eine Spur	—	
24. „	10	„	„	38,3	+ eine Spur	0!	—	
25. „	10	„	„	38,9	0	0	—	
26. „	10	„	„	—	—	—	—	
27. „	10	„	„	39,0	—	—	—	
28. „	10	„	„	—	—	—	—	
31. „	10	„	„	38,8	0	—	—	
	12	„	„	Injektion von 0,2 g (= 2 ccm) in die Ohrvene				
31. „	3	„	N.	39,4	—	—	—	
1. I.	9	„	V.	39,4	+ eine Spur	+	—	
2. „	9	„	„	39,2	0	0	—	
3. „	9	„	„	39,3	0	0	—	
4. „	9	„	„	39,0	0	0	—	

1) Journal of Physiol. XXV, 3, p. 179.

Versuch II b.

Kleines Kaninchen (vor 3 Wochen zu Tuberkulinversuchen benutzt). Pepton *Wittich* 4% in ClNa-Lösung und 5%.

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	Sediment
19. I. 10 Uhr V.	38,9	0	0	—
1 „ N.	Injektion von 0,16 g in die Ohrvene in 4 ccm			
19. I. 4 „ „	40,1	0	+++ direkt Biuret,	—
6 „ „	39,8	0!	+++	—
20. „ 9 „ V.	39,4	0	0	—
1 „ N.	Injektion von 0,3 g in 6 ccm (5% Lösung)			
20. I. 4 „ „	39,8	+ eine Spur	+++ direkt nachweisbar	0
21. „ 10 „ V.	39,3	0!	+ eine Spur	—
4 „ N.	39,1	0	0	—
22. „ 9 „ V.	39,0	0	0	—
4 „ N.	Injektion von 0,4 g Pepton intravenös			
22. I. 5 „ „	39,9	++!	+++	0
23. „ 9 „ V.	39,2	+!	0!	—
5 „ N.	39,0	0	0	—
24. „ 9 „ V.	39,1	0	0	—

II b.

Einem grossen, frischen Kaninchen (Harn frei von Eiweiss) wird (d. 30. I., 10 V.) in Chloralhydratnarkose eine Gallenfistel angelegt (von Herrn Dr. *Gürber*); die Galle aufgefangen. Nach $1^1{}_2$ Stunden werden dem Tier 10 ccm einer 10% Albumosenlösung (steril in physiologischer ClNa) ganz allmählich[1]) (im Verlauf von 10 Minuten) in die V. jugularis injiziert. Die Fistel läuft sehr gut. Nach der Injektion wird die Galle in einem neuen Gefäss aufgefangen. Das Tier, welches sehr frisch erscheint, wird mehrmals des Tages gefüttert. Das die Galle auffangende Gefäss wird alle 2 Stunden gewechselt. 9 Stunden nach Anlegung der Fistel wird das Kaninchen durch Verbluten getötet. Der Harn wird direkt der Blase entnommen. Spontan war keiner gelassen.

[1]) Bei schneller Injektion grösserer Mengen Eiweiss kommen Kaninchen oft plötzlich zum Exitus.

Sediment: Cylinderähnliche, stark gekörnte Gebilde, welche nicht mit Sicherheit als Cylinder angesprochen werden können.

Der Harn: natives Eiweis: + + +
conc. trübe. Albumosen: + + +
Nukleoalbumin: + + !

Die Galle: 4 Portionen.

Portion: I	II	III	IV
Vor der Injektion 2 Std.	nach der Inj. 2 Std.	nach d. 2. Port. $2^1/_2$ Std.	nach P. III $2^1/_2$ Std.
Schwefelreaktion[4]) + ?	—	+ +	+ + +

Von der Portion I, desgleichen von II und IV zusammen, wird etwas mit Bimsteinpulver auf dem Wasserbad eingedampft (zur Trockne). Der Rückstand (zur Entfernung der Gallensäuren) mit Alkohol gründlich in der Reibschale zerrieben und extrahiert und filtriert; der Filter-Rückstand nach Verjagung des Alkohols in Wasser gelöst und filtriert. Das Filtrat von Portion I giebt gar keine Schwefelreaktion, das von II und IV eine ziemlich starke. Die Galle wird direkt zur Schwefelreaktion angesetzt; dieselbe ist in der Portion I schwach positiv (vermutlich infolge des Nukleoalbumingehaltes); in der Portion II und III ungefähr noch einmal, in der Portion IV ca. 3 mal so stark.

Der (oben) gewonnene mit Alkohol extrahierte Rückstand der Galle zeigt in der Portion II + IV auch nach der Ausfällung des Mucins noch starke Schwefelreaktion.

Extrahiert man nach sonst gleicher Behandlung den Gallenrückstand der Portion I einerseits und der 3 anderen Portionen zusammen andererseits, mit schwach alkalischem Wasser in der Kälte, so ist vor der Ausfällung mit verdünnter Essigsäure die Biuretreaktion in beiden Teilen schwach positiv, nach derselben in beiden negativ[2]); Die Schwefelreaktion ist bei der ersteren nach Entfernung des Mucins = 0, bei der 2. Portion (II + III + IV) stark positiv.

Der Rest von I, gesondert von den 3 übrigen Teilen, wird eine Stunde lang nach derselben Vorbehandlung (Extraktion mit Alkohol etc.) mit verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbad digeriert und dann filtriert; das Filtrat giebt auf NaOH in beiden starke Trübung =

[1]) Die Schwefelreaktion bildet in der Galle zumal bei kleinen Mengen den einfachsten und sichersten Eiweissnachweis (siehe S. —).

[2]) Die Biuretreaktion ist in der Galle selbst unzuverlässig; siehe weiter unten.

Phosphate. Der 1. Teil Schwefelreaktion 0, der 2. Teil Schwefelreaktion + deutlich positiv; Säurealbuminat. — Zu weiteren Untersuchungen reichte die Galle nicht aus. Man darf aber soviel aus den angegebenen Reaktionen schliessen, dass die Galle des Kaninchens vor der Albumoseninjektion kein Eiweiss enthielt, dass nachher dagegen besonders in der letzten Portion solches enthalten gewesen ist. Das Verhalten des wässerigen (und alkalischen) Extraktes spricht dafür, dass im Teil II, III und IV auch Albumosen enthalten waren.

Die Obduktion des Tieres zeigte (Herr Prof. Dr. *Borst* hatte die Güte, auch hier die Organe zu untersuchen): Ausgesprochene trübe Schwellung der Leber. Die Niere ist schlaff und anämisch; die Rinde verbreitert und trübe. Die Marksubstanz ohne Zeichnung homogene, gelblichweiss). An der Grenze von Mark und Rinde schmale rote Zone.

Mikroskop: Trübe Schwellung.

Die mit Safranin-Osmiumsäure gefärbten Präparate:

Leber: Anämisch, die Zellen im Zustand der trüben Schwellung; in einzelnen feine Fetttröpfchen (physiologisch?). In den Gallengängen hier und da Leukocyten. Die Kerne sind durchweg gut erhalten. In den Endothelien der Gallenkapillaren deutliche Fetttröpfchen (!).

Niere: Die Epithelien geschwollen und stark getrübt: besonders in den gewundenen Harnkanälchen. Die Kerne intakt. Am Glomerulus und den *Bowman*schen Kapseln keine Veränderung. In einzelnen Endothelien der Glomeruluskapillaren Fetttröpfchen. Keinerlei entzündliche Erscheinungen. — Degenerative parenchymatöse Nephritis (leichten Grades) bezw. Hepatitis. Die anderen Organe, Herz, Milz etc., zeigen keine Veränderung.

Injektion von Enzymen.

I. Pepsin *(Merk)* 3%.

Dasselbe löst sich schlecht in ClNa Wasser, muss daher als Schüttelmixtur injiziert werden. Das Pepsin wird im Harn nachgewiesen, indem derselbe mit HCl zur Verdauung von Fibrin angesetzt wird.

Mittelgrosses Tier, zur Erysipelinjektion benutzt.

		Temp.	natives Eiweiss	Albumosen	Pepsin	Sediment	Injektionsstelle
11. I.	10 Uhr V.	38,6	0	—	—	—	
	10 „ „	38,7	0	—	—	—	
	11 „ „	Injektion von 2,5 ccm = 0,075 Pepsin subkutan					
11. „	3 „ N.	40,1	kein Urin				keine Lokalerscheinung, das Pepsin schnell resorbiert
	6 „ „	40,0					
12. „	9 „ V.	39,1	0 [1])	+++ (!)	+	0	
	4 „ N.	39,0	+ [1]) alle 3 Proben schwach positiv	++	+	0	
	6 „ „	39,0	0	?	—	—	

		Temperatur	natives Eiweiss	Albumosen	Pepsin	Sediment	Injektionsstelle	Harnmenge in ccm
13. I.	6 Uhr N.	39,0	Inj. von 6 ccm = 0,18 g Pepsin subkutan.					60
14. „	10 „ V.	39,5	0	+	+	0	—	120
	6 „ N.	39,3	+	+	—	0	keine Lokalreizung	100
15. „	9 „ V.	39,3	+	?	—	—	—	50
	5 „ N.	39,0	0	0	0	—	—	100
		Injektion von 6 ccm = 0,18 g subkutan						
16. I.	10 Uhr V.	40,8	+	++	+	0	—	70
	5 „ N.	39,3	0	+	—	—	keine Lokalreizung	80
17. „	10 „ V.	39,1	0	+	0	—	—	50
	5 „ N.	38,9	0	0	—	—	—	100
		Injektion von 1 ccm = 0,03 g subkutan						
18. I.	9 Uhr V.	39,3	0!	0	?	—	—	—
	6 „ N.	39,4	0!	0	0	—	—	—
19. „	9 „ V.	38,9	0	0	—	—	—	—

[1]) Reaktion des Harnes alkalisch.

2.

Mittelgrosses Kaninchen (zum Typhusversuch benutzt).

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	Sediment	Pepsin	
17. I. 4 Uhr N.	39,0	0	—	—	—	
Um zu sehen, ob das Pepsin als Enzym wirkt oder als Eiweisskörper, wird eine 3% Lösung desselben 1/4 Stunde lang auf 100° erhitzt						
17. I. 7 Uhr N.	39,0	—	—	—	—	
Injektion von 3 ccm = 0,09 g Pepsin						
18. I. 9 Uhr V.	39,6	0	+	—	—	
6 „ N.	39,3	0	+	—	—	
19. „ 10 „ V.	39,1	0	0	—	—	
1 Uhr N.	Injektion von 2,5 ccm einer nicht abgekochten Pepsinlösung = 0,075 g					
19. I. 4 Uhr N.	40,3	kein Urin				
20. „ 9 „ V.	39,7	++	++	0	+	Reaktion alkalisch
4 „ N.	39,4	+	+	—	—	
21. „ 9 „ V.	—	0	0	—	—	
6 „ N.	—	0	0	—	—	

Hiernach scheint es, dass das Pepsin als Enzym die Niere in kleinen Mengen schon irritiert: als Eiweisskörper nicht. (In bezug auf die Temperaturerhöhung und die Albumosurie ist es nach *Krehl* gleichgültig, ob man gekochte oder noch wirksame Enzyme injiziert.)

Trypsin.

Pankreatin von *Merk*. 2% Lösung in physiologischer ClNa-Lösung (purissim).

Das Trypsin wird im Harn nachgewiesen, indem derselbe direkt zur Verdauung angesetzt wird.

	Temperatur	natives Eiweiss	Albumosen	Trypsin (die verdauende Kraft d. Harns)	Sediment	Injektionsstelle
22. I. 4 Uhr N.	38,9	0	—	—	—	
5 „ „	Injektion von 3 ccm = 0,06 g subkutan					

	Temperatur	natives Eiweiss	Albumosen	Trypsin (die verdauende Kraft d. Harns)	Sediment	Injektionsstelle
23. I. 10 Uhr V.	39,6	0	+	+	—	grosser Abscess
5 „ N.	39,4	0	0	—	—	an der Injek-
24. „ 10 „ V.	38,9	0	0	+	—	tionsstelle
1 „ N.	Injektion von 6 ccm = 0,12 g subkutan					
24. „ 4 „ N.	39,9	0	++	+++	—	grosser Abscess
7 „ „	40,2	+	+	++	0	an der 2. In-
25. „ 9 „ V.	39,5	0	+	—	—	jektionsstelle

Auf das Fehlen der Albuminurie ist in diesem Fall wenig zu geben, da das Serumeiweiss, wenn es im Harn ausgeschieden, vermutlich in der Blase durch die starke verdauende Kraft des Harnes in Albumosen übergeführt sein dürfte[1]).

Die Pankreatinlösung wird zur Vernichtung des Enzyms 1/4 Stunde lang auf 100° erhitzt.

	Temperatur	natives Eiweiss	Albumosen	Trypsin (die verdauende Kraft d. Harns)	Sediment	Injektionsstelle
26. I. 9 Uhr V.	38,8	0	0	—	—	
Injektion der abgekochten Lösung 6 ccm = 0,12 g						
26. „ 12 „ „	39,6	—	—	—	—	
4 „ N.	39,9	++	+	—	0	Abscesse an der
6 „ „	40,1	++	+	—	0	Injektionsstelle
27. „ 9 „ V.	39,8	++	+	—	0	
4 „ N.	—	+	0	—	—	
28. „ 9 „ V.	38,9	0	0	—	—	
6 „ N.	—	0	—	—	—	

Das Tier wird getötet. Die Nieren zeigen leichte trübe Schwellung (?). Der Inhalt der 3 Abscesse enthält sehr reichlich Albumosen und auch etwas echtes Pepton *(Kühne)*.

Dem Trypsin scheint als Enzym keine nierenreizende Wirkung zuzukommen, sondern nur als Eiweisskörper. Die Stärke der Albumi-

[1]) Hierfür spricht auch das Verhalten des Harns nach Injektion von abgekochtem Trypsin.

nurie nach abgekochtem Trypsin erklärt sich vielleicht durch das Fehlen einer starken Verdauung in der Blase; vielleicht auch durch bessere Resorption der Substanz.

2% abgekochte Trypsinlösung.

Kaninchen, mittelgross (zur Erysipelinjektion vor 5 Wochen benutzt).

	Temp.	nativ. Eiweiss	Albumosen	Sediment	Injek.-Stelle
29. I. 9 Uhr V.	39,1	0	—	—	—
	Injektion von 9 ccm = 0,18 g				
29. I. 5 Uhr N.	39,8	+	++	0	—
30. „ 9 „ V.	40,3	+ Spur	+	—	—
3 „ N.	40,2	+ eine Spur	0	—	Abscess
31. „ 10 „ V.	39,5	0	0	—	—
1. II. 10 „ V.	39,4	0	0	—	—

Einem grossen Kaninchen wurde 0,08 g Trypsin in 5 ccm physiol. ClNa-Lösung (gelöst und filtriert) in die Ohrvene injiziert. Dasselbe starb 10 Minuten darauf unter apoplektiformen Erscheinungen. In der Leiche waren keine Veränderungen nachweisbar.

Aus unseren Versuchen über die Wirkung der unassimilierbaren, und darum zur Ausscheidung gelangenden Eiweisskörper auf die Nieren geht also mit Sicherheit hervor, dass dieselben — wenigstens gilt das für die 4 von uns untersuchten Substanzen — eine Ausscheidung von Serumeiweiss veranlassen. Da dieses auch für das Hämoglobin und Eieralbumin nachgewiesen ist, ist es sehr wahrscheinlich, dass alle heterogenen Eiweisssubstanzen, auch solche, die bisher für völlig indifferent angesehen wurden[1]) (in Bezug auf die Niere) zu einer echten Albuminurie führen können. Es scheint, als ob die Nierenzellen nicht im stande sind, heterogene Eiweisskörper auszuscheiden, ohne gleichzeitig für Serumeiweiss in gewissem Grade durchlässig zu werden, vorausgesetzt, dass irgend erhebliche Mengen von ersteren im Blut kreisen. Unter diesem Gesichtpunkt könnte man dann manche Formen der Albuminurie für zweckmässige Einrichtungen halten[2]).

[1]) Wie das Kasein und die Albumosen.

[2]) Vielleicht bildet die zur Serinurie führende Alteration, welche die Niere im septischen wie aseptischen Fieber erfährt, erst die Vorbedingung für die Ausscheidung der Toxine bezw. Eiweisskörper.

Für das Verständnis der febrilen Albuminurie können meine Untersuchungen über das aseptische Fieber wie mir scheint in doppelter Hinsicht etwas beitragen. Einmal geht aus ihnen hervor, dass die Rolle, welche die Toxine bei ihrem Zustandekommen spielen, in vielen Fällen gewiss überschätzt wird. Man wird wohl nur für ganz bestimmte Toxalbumine (z. B. für das Diphteriet.) eine spezifisch nierenreizende Wirkung annehmen dürfen. Die anderen (Erysipel, Tuberkulin etc.) werden — wenn sie es überhaupt vermögen — in ihrer Eigenschaft als körperfremde Eiweisstoffe, oder jedenfalls dem Eiweiss nahe verwandte Substanzen die Niere zu schädigen vermögen. Zwar muss man annehmen, dass sie nur in sehr geringen Mengen im infizierten Organismus entstehen; aber — wie wir sehen — vermögen auch andere nicht bakterielle Eiweissarten, so die Enzyme (das Pepsin und Trypsin) schon in sehr geringer Menge (0,06 g subkutan)[1]) erhebliche Albuminurie hervorzurufen.

Des weiteren ist die Wirkung der Albumosen auf die Niere für unsere Frage von Bedeutung. Nach unseren Versuchen (II) vermögen die Albumosen schon in einer Dosis von 0,4 g[1]) eine deutliche Ausscheidung von Serumeiweiss zu erzeugen. Da es aber feststeht, dass es beim infektiösen sowohl wie aseptischen Fieber zur Bildung und Ausscheidung von Albumosen kommt, mitunter sogar in beträchtlicher Menge, so müssen wir hierin ein neues ursächliches Moment für den Übertritt gerinnbarer Eiweisskörper in den Harn erblicken. Auch das Auftreten von Histonen könnte in diesem Sinne von Bedeutung sein.

Unsere Ergebnisse kurz zusammenfassend, können wir sagen: Die febrile Albuminurie ist der Ausdruck einer leichten degenerativen oder entzündlichen Alteration des Nierengewebes, welche durch die Einwirkung von Bakterien und ihren Toxinen zustande kommt. Als unterstützende Momente kommen für ihre Entstehung die Erhöhung der Temperatur, die Veränderung des Blutes und der Zirkulation und endlich noch das Auftreten abnormer Eiweisskörper in Betracht. Die Bedeutung der einzelnen Faktoren scheint bei den einzelnen Infektionskrankheiten sowohl wie in den einzelnen Krankheitsfällen sehr zu wechseln.

Schliesslich — nur das eine möchte ich noch hinzufügen — wenn wir sehen, dass von zwei fiebernden Patienten unter anscheinend völlig gleichen Bedingungen der eine Albuminurie bekommt, der andere nicht, so werden wir auch hier der Annahme individueller

1) Beim Kaninchen.

Verschiedenheiten der einzelnen Organismen nicht entraten können. Die Einführung dieses sehr bequemen, aber in der modernen Pathologie unumgänglich notwendigen Begriffes[1]) ist auch hier berechtigt.

Die febrile Albumosurie.

Was die Erklärung der Bildung und Ausscheidung von Albumosen im fiebernden Organismus anlangt, so entscheiden sich *Krehl* und *Matthes*[2]) teils für eine Änderung des Eiweissstoffwechsels, teils für eine direkte Bakterienwirkung. Dabei stützen sie sich vor allem auf die Untersuchungen von *Kühne*, nach welchen dem Tuberkelbacillus, dem Bac. subtilis und dem Bact. prodigiosum eine proteolytische Wirkung zukommt. Diese Möglichkeit der Entstehung von Albumosen muss ohne weiteres zugegeben werden, zumal in neuerer Zeit das Vermögen, Eiweiss tryptisch zu verdauen, auch für andere Mikroorganismen nachgewiesen ist. Indessen gilt dies durchaus nicht für alle pathogenen Keime; somit hätten wir für die anderen, proteolytisch unwirksamen, sowie für die Erklärung der Albumosurie beim aseptischen Fieber (durch Toxine, Eiweisskörper und Salze) nichts gewonnen. Diese letztere nun erklärt *Krehl* durch die Annahme einer qualitativen Änderung des Eiweissstoffwechsels, infolge deren das Eiweissmolekül im Sinne der Hydration gespalten werde. Diese Anschauung ist früher schon von *Maixner*[3]), *Neumeister*[4]) und anderen vertreten worden. Desgleichen ist sie in sämtliche aus *Krehls* und *Matthes'* Schule hervorgegangenen Arbeiten übergangen (*Schultess*, *Haack*, *Martin*).

Eine Begründung dieser Hypothese — in den meisten der genannten Veröffentlichungen wird sie sogar als ein bewiesener Satz hingestellt — habe ich jedoch nirgends finden können[5]). Nur an einer Stelle[6]) macht *Krehl* den Versuch einer solchen: er verweist

1) Vergl. *Leube*, *Virchows* Archiv Bd. 72, S. 145.

2) *Krehl* und *Matthes*, Über den Eiweisszerfall im Fieber, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 40, S. 430. *Krehl* und *Matthes*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 54, S. 509. *Krehl* und *Matthes*, Lehrbuch der pathol. Physiol. 1898, S. 420 und 359, ferner die auf S. 123 und 124 angegebene Litteratur.

3) *Maixner*, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8.

4) *Neumeister*, Lehrbuch der physiol. Chemie 1895, Bd. II, S. 361.

5) Selbst nicht in der Arbeit von *Krehl* und *Matthes*, „Über den Eiweisszerfall im Fieber", Arch. f. experim. Pathol. Bd. 40, S. 430, wo die Verfasser zu dem Schluss kommen, dass somit die Entstehung der Albumosen als die Folge einer qualitativen Änderung des Eiweisstoffwechsels „erwiesen" sei.

6) *Krehl*, Lehrbuch der pathol. Physiol. 1898, S. 420 und 359.

dort auf das Auftreten von Acetonkörpern im Fieber und meint, dass durch dasselbe bewiesen sei, dass der Eiweissabbau im Fieber in anderen Bahnen verlaufe als in der Norm. Nun muss in der That zugegeben werden, dass das sicher bewiesene Auftreten von Oxybuttersäure im Harn Fieberkranker, und ihrer Abkömmlinge, dem Aceton und den flüchtigen Fettsäuren (*v. Jaksch, Külz, v. Noorden, Engel*[1], u. a.) darauf hindeutet, dass es im fiebernden Organismus nicht nur zu quantitativen, sondern auch zu qualitativen Änderungen des Stoffwechsels kommt. Indessen ist bisher keine Einigung darüber erzielt worden, ob diese Körper von den Kohlehydraten oder der N-freien Komponente des Eiweissmoleküls abzuleiten sind[2]; neuerdings wird sogar von *Magnus-Levy*[3] mit Bestimmtheit behauptet, dass das Fett die Muttersubstanz der Acetonkörper sei. Aber nehmen wir selbst mit *Krehl* und der Mehrzahl der Autoren an, dass dieselben aus dem Eiweiss herstammen, so beweist ihr Auftreten doch nichts weiter, als dass eine Störung der Oxydation vorliegt, da diese Körper auch im gesunden Organismus entstehen, hier jedoch zu Kohlensäure und Wasser weiter verbrannt, oder durch die Lungen ausgeschieden werden[4]. Ausserdem treten die Oxybuttersäure, das Aceton und die Acetessigsäure ausser beim Fieber auch noch bei manchen anderen Erkrankungen im Harn auf, so vor allem beim Hungern (*B. Lehmann, F. Müller, Külz*), in vielen Fällen von Diabetes, bei Carcinomkranken: und, hier wird die stickstoffhaltige Komponente des Eiweisses ganz wie beim Gesunden abgebaut, zu Harnstoff, Ammoniak etc.; es kommt hier — von einigen Carcinomfällen, auf die wir später zurückkommen werden, abgesehen — nie zur Bildung und Ausscheidung von Albumosen. Darum scheint es mir nicht berechtigt, diese Stoffwechselanomalie im Fieber als eine Stütze für die Annahme zu verwerten, dass die Albumosen durch „eine eigentümliche Spaltung des Eiweisses innerhalb des Stoffwechsels" entstehen. Übrigens giebt *Krehl* selbst zu, dass die Ausscheidung des Acetons zum grossen Teil wohl durch die während des Fiebers meist bestehende Inanition zu erklären sei. Sonst habe ich, wie gesagt, keine weitere Begründung der *Krehl*schen Theorie finden können. Und ich wüsste auch nicht, was sonst dafür anzuführen

[1]) *v. Engel*, Zeitschr. f. klin. Med. 20, S. 514.

[2]) Litteratur hierüber bei *Johannes Müller*, Fortschritte der Medizin 1902. Nr. 16, S. 527.

[3]) *Magnus-Levy*, Arch. f. experim. Pathol.

[4]) *Joh. Müller*, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 40, S. 351.

wäre. Denn wenn eine Änderung des Eiweissstoffwechsels vorläge, müsste entweder eine Änderung der Resorption der Eiweisskörper vorliegen, etwa derart, dass dieselben direkt in hydrierter Form aus dem Darmkanal resorbiert würden, ohne — wie das vermutlich in der Norm geschieht — in der Darmwand renativiert zu werden (natürlich ist von der enterogenen Albumosurie *Maixners* z. B. bei Typhus abdominalis in diesem Zusammenhang abzusehen); oder aber es müsste der Abbau der Eiweisskörper derart geändert sein, dass dabei Albumosen entständen. Es liegt jedoch weder für das Eine noch für das Andere ein Anhaltspunkt vor.

Dagegen bringen *Krehl* und *Matthes* selbst, vor allem auch *Schultess*[1]) eine Fülle von Thatsachen und Beobachtungen, welche eine andere durchaus einheitliche Erklärung der Albumosurie im Fieber sowohl, wie bei nicht fieberhaften Affektionen nahe legen, nämlich diese, dass die Albumosen durch Zerfall von Gewebseiweiss, insbesondere wohl durch den Untergang von Leukocyten entstehen[2]). So erwähnt *Schultess*, dass die Albumosurie bei der Phosphorvergiftung ein sehr häufiger Befund sei, und dass er selbst — wie vor ihm schon *Miura* und andere — in den Organen bei derselben Albumosen habe nachweisen können; ebenso, dass bei der akuten gelben Leberatrophie nicht nur im Harn, sondern auch in den Organen (Leber, Milz, Niere) die Hydrationsprodukte des Eiweisses gefunden seien; ferner, dass bei Neoplasmen häufig Albumosurie auftrete. *Schultess* glaubt jedoch nicht, dass die Albumosen durch Zerfall von Geschwulstmassen entstehen (wie *Maixner, Brieger, Pacanowsky* meinen), weil es nicht gelungen sei, die Albumosen innerhalb der Geschwulstmasse nachzuweisen; dies ist jedoch nicht ganz richtig, da von *Kossel*[3]) in einer Krebsmasse und in einer Ovarialcyste dieselben mit Sicherheit nachgewiesen sind. Ausserdem muss man bedenken, dass sich bei malignen Tumoren sehr häufig Leukocytose findet[4]). Des weiteren giebt *Schultess* an, dass sich bei der Leukämie nicht nur im Harn und Blut, sondern auch in Milz, Leber und Knochenmark Albumosen nachweisen lassen; (*Ludwig, v. Jaksch, Salkowsky*) ebenso beim Skorbut; dass in alten Blutergüssen sich

[1]) *Schultess*, Arch. f. klin. Med. Bd. 58, S. 325 und Bd. 60, S. 55.

[2]) Das Thatsachenmaterial ist am reichhaltigsten bei *Stadelmann*, Über Peptonurie, 1894 zusammengestellt.

[3]) Zitiert nach *Stadelmann* l. c.

[4]) *Krehl*, Lehrbuch der pathol. Physiol. S. 163. *Grawitz*, Pathol. des Blutes 1902, S. 627.

Propeptone finden (*Schnitzler* und *Ewald*), dass im Wochenbett („puerperale t.l.") Albumosurie häufig sei. Weiter erinnert er an den *Bence-Jones*chen Eiweisskörper, welcher zwar keine Albumose, mit einer solchen aber nahe verwandt ist, und der sich in den Myelomen nachweisen lässt (*Ellenmeyer*): vor allem aber, dass man bei allen Infektionskrankheiten, ganz besonders aber bei akuten und chronischen Eiterungen Albumosurie findet. Dazu kommen noch Beobachtungen von *Krehl* und *Matthes*; so über die Ausscheidung von Histonkörpern bei Fieberkranken (*Krehl* und *Matthes* haben dieselbe bei Peritonitis, Perityphlitis, Erysipel, Scharlach und bei der croupös. Pneumonie gefunden). Auch im Harn von Leukämischen ist Histon gefunden (*Kolisch* und *Burian*[1]). Das Histon ist ein Spaltungsprodukt des Nukleohistons; dieses letztere ist von *Kossel* aus den roten Blutkörperchen der Gans, von *Lilienfeld* aus den Lymphocyten dargestellt.

Vor allem wichtig ist, dass der Eiter fast immer sehr viel Albumosen und oft auch echtes Pepton enthält (*Hofmeister*) und dass gerade bei den mit Eiterung einhergehenden Prozessen die Albumosurie besonders häufig und besonders stark ist („Pyogene Albumosurie", *Maixner*). Sodann ist es von grosser Bedeutung, dass es bei fast allen Infektionskrankheiten mehr oder minder zu einer Steigerung der Bildung und damit auch des Unterganges von Leukocyten kommt. Und es ist sehr bemerkenswert, dass gerade beim Typhus abd., wo die Leukocytose in der Regel vermisst wird[2]), auch die Albumosurie ziemlich selten zu sein scheint[3]), obwohl hier doch noch auf dem „enterogenen" Wege eine solche entstehen kann. Ferner möchte ich an die 2 Versuche erinnern, in denen ich in den durch Injektion von Kasein und Trypsin hervorgerufenen aseptischen Abscessen reichliche Albumosen nachweisen konnte, und wo auch der Harn sicher welche enthielt. Sehr wichtig ist auch, dass bei der Resorption von Exsudaten (Pleuritis etc.), welche meist viel Albumosen enthalten, ebenso im Lösungsstadium der croupösen Pneumonie die Albumosurie besonders stark ist; ferner die von *Borkendahl* und *Landwehr*[4]) gefundene Thatsache, dass nur das Blut einer leukämischen Leiche, nicht aber die zellarme Perikardialflüssigkeit Propeptone enthält.

1) *Kolisch* und *Burian*, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 29, S. 374.

2) *Türk*, Verhalten des Blutes bei Infektionskrankheiten 1898, S. 161.

3) *Krehl*, Arch. f. experim. Pathol. 1895, S. 501.

4) *Borkendahl* und *Landwehr*, *Virchows* Arch. 84. Bd., S. 561, zitiert nach *Kolisch* und *Burian* l. c.

Hierher gehören ferner die Untersuchungen von *Winternitz*[1]), welcher nach subkutaner Injektion von Salzen, Eiweisskörpern (Pepton, Natriumalbuminat, Hühnereiereiweiss) und anderen Substanzen, nach welchen *Krehl* und *Haack* Albumosurie gefunden haben, eine mit der Lokalreaktion Hand in Hand gehende Leukocytose nachweisen konnte.

Schliesslich möchte ich noch die Untersuchungen von *Livierato*[2]) erwähnen. Dieser fand bei der Mehrzahl der Fieberkrankheiten eine bedeutende Zunahme des Glykogengehaltes des Blutes, welche meist dem Grad der bestehenden Leukocytose entsprach[3]). Das Glykogen leitet *Livierato* aus dem Protoplasma der neugebildeten jungen Leukocyten ab, in denen er sich (durch intracelluläre Färbung) direkt nachweisen liess.

Alle diese Thatsachen, denen man gewiss noch manche hinzufügen kann, stehen mit Stoffwechselveränderungen in keinem ersichtlichen Zusammenhang; dagegen finden sie alle eine ungezwungene und einfache Erklärung in der Annahme, dass es sich bei der Ausscheidung von hydrierten Eiweisskörpern — von der enterogenen Albumosurie abgesehen — stets um den Zerfall von Gewebsmassen, besonders wohl um den von Leukocyten handelt; eine Anschauung, die von vielen Autoren[4]) geteilt wird. Es ist sehr wohl denkbar, dass auch andere Zellen beim Zerfall oder in Degenerationszuständen Albumosen liefern können. Auch die infektiöse und toxische Albumosurie kann mit den körnigen bezw. fettigen Degenerationszuständen der grossen Drüsen zusammenhängen. Für besonders wichtig halte ich die — in den ersten 2 Versuchen — gemachten Beobachtungen: Das eine Kaninchen bekam nach starker Überhitzung eine sehr beträchtliche Albumosurie, welche am nächsten Tag einer starken Ausscheidung von gerinnbarem Eiweiss und von Cylindern wich. Die Niere zeigte sich schwer entartet. Bei dem zweiten Tier sahen wir nach kurzer Überhitzung eine mehrere Tage anhaltende Albumosurie, die ebenfalls sehr stark war, und daneben eine geringe Albuminurie. Für die Annahme eines massenhaften Unterganges von weissen oder

[1]) *Winternitz*, Über die Allgemeinwirkung örtlich reizender Stoffe. Arch. f. experim. Pathol. Bd. 35, S. 77.

[2]) *Livierato*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 53, S. 303.

[3]) *Livierato* fand die Glykogenzunahme in Fällen mit febriler Albuminurie und Albumosurie besonders stark.

[4]) *Hofmeister*, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 4, 5 und 6. *Freund* und *Obermayer*, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 15, S. 310. *v. Jaksch*, Klin. Diagnostik.

roten Blutzellen lag in diesen Fällen kein Anhaltspunkt vor. Hier scheinen demnach die geschädigten Nierenzellen selbst die Albumosen geliefert zu haben. Dies stimmt auch gut mit der Erfahrung *Senators*[1]) überein, dass bei manchen Nephritiden die Albumosurie als Vorläufer oder nach Ablauf der Albuminurie, bisweilen auch mit ihr alternierend, vorkommen kann. Hierher gehören auch die Beobachtungen von *Lassar*[2]), welcher bei mit Petroleum vergifteten Tieren eine Albumosurie und später Albuminurie sah.

Nach alledem werden wir wohl berechtigt sein, die febrile Albumosurie als eine „hämatogene" oder „histogene" aufzufassen, bedingt durch vermehrten Untergang von Leukocyten oder die parenchymatösen Degenerationen der grossen Drüsen.

Indessen darf man nicht übersehen, dass die Albumosurie noch einen anderen Ursprung haben kann: sie kann eine „urogene" sein, d. h. es könnten native Eiweisskörper, welche mit dem Harn secerniert werden, durch proteolytische Enzyme des Harnes noch innerhalb der Nieren oder der Blase (oder gar nach der Entleernng des Harnes) in Albumosen übergeführt werden.

Über das geradezu physiologische Vorkommen von Pepsin im Harn des Menschen und des Hundes (*Brücke, Kühne, Grützner, Stadelmann, Neumeister* u. a.) sind sich fast alle Autoren einig[3]). Nach *Sehrwald*[4]) und *Stadelmann*[5]) vermag dasselbe im Harn verdauend zu wirken; besonders, wenn man ihn genügend verdünnt, da seine Salze in der Konzentration, in der sie meist darin sind, die Verdauung hindern können. Obschon es nun zweifelhaft ist, ob dieses proteolytische Ferment des Harnes echtes Pepsin, oder nicht ein ihm ähnlich wirkendes Enzym ist — da es doch ein sehr wesentliches Charakteristikum des Pepsins ist, dass es nur bei Gegenwart freier Säure zu wirken vermag — so scheint doch soviel durch die Untersuchungen von *Stadelmann* und *Neumeister* festgestellt zu sein, dass der menschliche Harn unter Umständen bei saurer Reaktion Eiweisskörper im Sinne der peptischen Verdauung aufzulösen vermag.

Dass der Pepsingehalt des Harnes eine praktische Bedeutung

1) *Senator*, Erkrankungen der Nieren 1896, S. 6.

2) *Lassar*, *Virchows* Archiv Bd. 72, S. 175, zitiert nach *Salkowsky-Leube* S. 369.

3) Litteratur bei *Neubauer* und *Vogel*, Harnanalyse 1899, S. 599 und *Stadelmann*, Zeitschr. f. Biologie Bd. 24, S. 226.

4) *Sehrwald*, Deutsche med. Wochenschr. 1890.

5) *Stadelmann*, Zeitschr. f. Biologie Bd. 25, S. 208.

hat (für die Frage der Albumosurie) ist indessen nicht sehr wahrscheinlich. Eine Angabe von *Poehl*[1]) spricht allerdings dafür, dass derartige Fälle von falscher Albumosurie vorkommen: „Bemerkenswert ist, dass in vielen Fällen, in denen der saure Harn sich frei von Eiweiss erwies, aber peptonhaltig war, sich sofort Eiweiss zeigte, aber der Peptongehalt verringert war, sogar schwand, sobald durch irgend welche Ursachen die Reaktion des Harnes alkalisch wurde."

Was das Vorkommen von Trypsin im Harn anlangt, so ist dasselbe von einigen Autoren behauptet worden (*Bendersky*, *Tasulli*, *Mya* und *Belfanti*[2]), von den meisten Untersuchern jedoch entschieden bestritten (*Kühne*, *Leo*, *Stadelmann*, *Neumeister*, *Hoffmann* u. a.).

Für die Frage der falschen Albumosurie beim Menschen und Karnivoren ist dies von untergeordneter Bedeutung, für die Pflanzenfresser dagegen nicht.

Für den Harn der Kaninchen konnte ich nun an der Hand einer ziemlich grossen Reihe von Untersuchungen nachweisen, dass derselbe fast regelmässig ein tryptisches Ferment enthält und daher direkt Eiweiss verdauen kann.

Es sei mir erlaubt, meine Untersuchungen hierüber summarisch wiederzugeben.

Der Harn gesunder, gut gefütterter Kaninchen, welcher durch Auspressen aus der Blase gewonnen war, wurde durch Fliesspapier filtriert und stark mit alkoholischer Thymollösung versetzt (so dass ein Teil des Thymol ungelöst herausfiel). Darauf wurde der Harn mit einer Fibrinflocke in den Brutschrank bei 40° gebracht. Zur Kontrolle wurde eine gleiche Portion desselben Harnes mehrere Minuten lang auf 100° erhitzt und ebenso wie der erstere, mit diesem zugleich in den Thermostaten gebracht. Es zeigte sich nach mehreren Stunden (6 bis 12), dass in dem ersten Harn das Fibrin gelöst war — wenigstens teilweise — in dem gekochten dagegen meistens nicht. Der erste Harn gab eine starke Biuretreaktion, der zweite gar keine oder nur schwache. Aus den beiden Harnproben wurde durch Kochen mit verdünnter Säure das koagulable Eiweiss ausgefällt und abfiltriert. Das Filtrat des ersten Harnes gab auch dann starke Biuretreaktion, das des zweiten gar keine. Der erste Harn wurde mit schwefelsaurem Ammoniak bei neutraler, saurer und

[4]) Zitiert nach *Stadelmann*, Über Peptonurie S. 14.

[5]) Zitiert nach *Huppert* (*Neubauer* und *Vogel*), Harnanalyse 1899, S. 599 ff.

alkalischer Reaktion in der Wärme gesättigt und filtriert. Das Filtrat gab in der Regel ebenfalls eine positive Biuretprobe. Demnach enthielt der Harn echtes Pepton (*Kühne*). Ebenso waren auch die anderen Albumosenreaktionen positiv; Ausfällung mit Phosphorwolframsäure in salzsaurer Lösung und Anstellung der Biuretprobe mit dem in Wasser gelösten Niederschlag, Fällung mit Alkohol. Tannin, Zusatz des gleichen Volumens konzent. NaCl-Lösung nach Neutralisation mit verdünnter Essigsäure: starke Trübung in der Kälte, Lösung in der Wärme. Indol war (mit HCl und Kaliumnitrit) nicht nachweisbar; also lag keine Fäulnis vor. — In dem gekochten Harn waren keine Albumosen nachweisbar.

In dieser Weise — jedesmal mit Kontrollprobe — wurde der Harn von 7 Kaninchen untersucht, in 110 Einzeluntersuchungen[1]). Unter diesen zeigten die Harne in 82 Fällen eine ausgesprochene Verdauung, die übrigen zweifelhafte oder gar keine. Von 2 Tieren wurde der Harn sofort nach ihrer Tötung steril der Blase entnommen und angesetzt; auch diese beiden verdauten Fibrin rasch. Zu den Versuchen wurde nur frisches Ochsen- und Pferde-Fibrin (welches nur einige Tage gewässert war) benutzt. (Fibrin, das längere Zeit in Glycerin aufbewahrt ist, wird schon in 0.2 % Soda- oder 0,2 % HCl-Lösung, mitunter sogar in destillierten H_2O sehr rasch aufgelöst.) Das frische Fibrin war auf etwaigen Fermentgehalt geprüft: Es wurde weder in HCl, noch in Sodalösung verdaut. Harn, der längere Zeit gestanden hatte, verdaute meist schlecht oder gar nicht. (Wahrscheinlich wird das Trypsin durch bakterielle Einwirkung zerstört.) In manchen Fällen verdaute der Harn besser, wenn er mit H_2O oder Soda verdünnt wurde. Der Harn eines hungernden Kaninchens verdaute am 2. und 3. Hungertag nicht. Auffallend ist, dass, wenn man die Fibrinflocke aus einem Harn, der gut verdaut, nach 1 bis 2 Stunden herausnimmt, mit Wasser abspült und in 0,25 % Sodalösung bringt, sie sehr oft nicht weiter verdaut wird. — Gleichwohl ist eine Fäulnis auszuschliessen; da der gekochte Harn nie eine Verdauung zeigte und die Indolreaktion negativ ausfiel. Zudem war der Thymolzusatz immer sehr reichlich geschehen. Um in dieser Richtung ganz sicher zu gehen[2]) habe ich die Harne von drei verschiedenen Tieren, welche alle drei gut verdauten, im Vakuum durch ein Chamberlainfilter geschickt: das Filtrat wurde

1) In den meisten Fällen wurde allerdings nur die Biuretprobe gemacht.
2) Und den Harn bakterienfrei zu machen.

in sterilen Gläsern aufgefangen und angesetzt. Das Ergebnis war recht auffallend: die drei Harne zeigten — selbst nach 8 Tagen — keine Spur von Verdauung, während dieselben Harne, unfiltriert, sehr rasch verdaut hatten. Es wäre falsch, hieraus zu schliessen, dass die Verdauung in dem Kaninchenharn durch das Vorhandensein von Mikroorganismen zu stande kommt. Denn — wie ein Kontrollversuch zeigte — vermag das im Harn gelöste (?) Trypsin nicht das Bakterienfilter zu passieren. Als ich nämlich einen Harn mit einigen Tropfen Pankreatin [(*Merk*) in Glycerin gelöst] versetzte, so dass er stark verdaute und ihn durch das Chamberlainfilter schickte, zeigte auch hier das Filtrat — selbst nach 6 Tagen[1]) keine Spur von Verdauung. — Dass in der That das Trypsin durch das Filter zurückgehalten wird, ist leicht nachzuweisen. Man bemerkt nämlich, wenn man eine grössere Menge normalen oder künstlich mit Trypsin versetzten Kaninchenharnes[2]) durch das Filter geschickt hat, an den Wandungen desselben eine Menge schleimiger Fäden und Flocken. Wenn man diese abkratzt und in 0,2 % Sodalösung bringt, worin sie sich zum Teil lösen, und diese Lösung nun, stark thymolisiert, zur Verdauung ansetzt, so wird das Fibrin innerhalb weniger Stunden verdaut. Es ist danach sehr wahrscheinlich, das dass Mucin des Harnes das Trypsin an sich reisst und festhält. Hierdurch wäre denn auch die Thatsache erklärlich, dass die Fibrinflocken in Sodalösung oft nicht weiter verdaut werden. Es ist daher nicht zulässig, den Harn mit Hilfe eines Chamberlain- oder Paskalschen Filters bakterienfrei zu machen.

Aus diesen Untersuchungen glaube ich mit Sicherheit schliessen zu können, dass der Harn gesunder Kaninchen ein tryptisches Ferment enthält, welches in dem unverdünnten (alkalischen) Harn zu wirken vermag. Es liegt auf der Hand, dass dieses Enzym in der Blase der Tiere die günstigsten Brutschrankverhältnisse findet, um native Eiweisskörper in Albumosen und unter Umständen auch in echtes Pepton überzuführen. Dieser Umstand muss bei der Untersuchung der Albumosurie bei Kaninchen berücksichtigt werden[3]). Ein Kaninchen, dem ich durch intravenöse Injektion von Sublimat (in Harnstofflösung) eine Nephritis erzeugte, schied in der That neben dem gerinnbaren Eiweiss auch etwas Albumosen aus; allerdings erst

[1]) Während der nicht filtrierte Harn in 3 Stunden verdaut hatte.

[2]) Welcher schon durch Fliesspapier filtriert war.

[3]) *Haack*, welcher seine Untersuchungen an Kaninchen angestellt hat, scheint dies nicht gethan zu haben.

während der Abheilung, als der Harn nur noch von mässiger Konzentration und alkalischer Reaktion war. In den ersten Tagen, in denen der Harn hochgestellt war und sauer reagierte, konnte ich keine Albumosen nachweisen.

In denjenigen Fällen indessen, in denen die Kaninchen nur Albumosen, daneben jedoch kein natives Eiweiss ausscheiden (wie z. B. in unseren Versuchen mit Erysipeltoxin und Tuberkulin) ist es — zumal bei längerer Dauer der Erscheinung — sehr wahrscheinlich, dass es sich um eine echte Albumosurie handelt.

Auch für das Verständnis der echten (histogenen) Albumosurie scheint mir das Vorkommen von Trypsin im Harn und damit auch im Blut der Kaninchen von grosser Bedeutung. Obwohl im Harn des Menschen und des Hundes von den meisten Untersuchern kein tryptisches Ferment gefunden werden konnte [1]) — für andere Tiere, insbesondere für Herbivoren scheint dies noch nicht untersucht zu sein — so scheint mir doch der Analogieschluss berechtigt, dass auch hier ein solches im Blut und vielleicht auch im Harn sich findet, wenn es auch nicht darin nachweisbar ist. Es wäre denkbar, dass in dem sauren Harn das gleichzeitig vorhandene Pepsin das Trypsin zerstört oder unwirksam macht.

Wir wissen ja über das Wesen der „Autolyse“ toter Gewebsmassen (von nekrotischem Gewebe, Eiter, Catgut etc.) nichts. Die meisten Autoren nehmen an, dass die Leukocyten oder Nachbarzellen die abgestorbenen Gewebe verdauen und aufnehmen oder der Resorption zugänglich machen. Es ist nun durchaus nicht unwahrscheinlich, dass in den von alkalischem Gewebssaft durchtränkten Massen das Trypsin die Proteolyse bewirkt und so zur Bildung und Ausscheidung von Albumosen führt. Mit dieser Annahme stimmen die in den letzten Jahren gewonnenen Erfahrungen über die post mortem eintretende Autodigestion der Organe sehr gut überein. Es sei mir erlaubt über die wesentlichsten Punkte dieses interessanten und für unsere Frage äusserst wichtigen Gegenstandes kurz zu berichten.

Salkowsky [2]) hat beobachtet, dass Leberbrei (vom Hund, Kalb und Kaninchen), der zur Verhütung der Fäulnis mit Chloroformwasser versetzt ist, nach einiger Zeit Veränderungen aufweist, welche der tryptischen Verdauung sehr ähnlich sind: N-haltige organische Substanzen sind in Lösung gegangen; es lässt sich reichlich Leucin

[1]) cf. S. 178.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. 1891, Suppl. und 1901.

und Tyrosin nachweisen. Wird die Leber vorher gekocht, so treten keine derartigen proteolytischen Veränderungen ein. Eine ähnliche Selbstverdauung zeigt die Muskelsubstanz. Diese Befunde sind von *Schiening*[1]), *Biondi*[2]), *Jacoby* u. a. im wesentlichen bestätigt worden. Nur über die Natur und Herkunft der die Autolyse bewirkenden Enzyme gehen die Ansichten auseinander. Nach *Neumeister* und *Matthes*[3]) handelt sich dabei um resorpiertes Trypsin, nach *Salkowsky*, *Biondi* und *Jacoby*[4]) um spezifische, autochton entstandene Zellfermente (Muskelferment, Leberferment etc.). Nach *Jacoby*, welcher die von *Biondi* hierfür angegebenen Gründe (Fehlen der Tryptophanreaktion bei der Autodigestion) widerlegt hat, unterscheidet sich die autolytische Eiweissspaltung von der tryptischen in folgenden Punkten: Die autolytische Eiweissspaltung geht langsamer vor sich; es werden dabei weniger Albumosen und mehr Endprodukte gebildet; es erfolgt eine Überführung von festgebundenem in locker gebundenen Stickstoff; das Leberferment wirkt elektiv, d. h. nur auf bestimmte Eiweissstoffe. Indessen sind diese Gründe gegen die Identität des Trypsins und des Leberfermentes, wie *Jacoby* selbst zugiebt, nicht zwingend, da im Leberauszug vermutlich verschiedene Enzyme enthalten sind, aus deren Zusammenwirken erst die angegebenen Erscheinungen resultieren. Sodann muss man bedenken, dass die obigen Differenzen (besonders die erste und letzte) durch die Gegenwart antitryptisch wirkender Stoffe, von welchen später die Rede sein wird, bedingt sein können. — Für das im Harn erscheinende Pepsin gelang es *Matthes*[5]) nachzuweisen, dass dasselbe aus dem Magen resorbiert wird; bei einem Hunde, welcher in der gewöhnlichen Weise Pepsin im Harn ausschied, war dasselbe nach der Totalexstirpation des Magens nicht mehr darin nachweisbar. Ausserdem führt *Matthes* noch einige theoretische Gründe gegen die autochtone Entstehung der Organenzyme an, welche ich jedoch nicht für richtig halte. — Für die Physiologie, insbesondere für die Frage des intermediären Stoffwechsels, sind diese Beobachtungen

1) *Virchows* Archiv 1894.

2) *Virchows* Archiv 1896.

3) *Matthes*, Über die Herkunft der Fermente im Urin, Arch. f. experim. Pathol. 1903, 49. Bd., 2. und 3. Heft.

4) *Jacoby*, Über die fermentative Eiweissspaltung und NH_3-Bildung in der Leber, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 30, S. 148.

5) Siehe Anm. 3. Für das von *Hedin* und *Rowland* in der Milz gefundene peptische Ferment hat *Matthes* dies leider nicht untersucht.

über Autolyse zweifellos von fundamentaler Bedeutung (*Jacoby* und *Weinland* haben sie auch vollauf in dieser Richtung gewürdigt); aber auch für die Pathologie scheinen sie mir von grundlegender Wichtigkeit. **Denn ebenso, wie das bei der Autodigestion wirksame Enzym post mortem die Autolyse der einzelnen Organe bewirkt, ebenso scheint es mir denkbar, dass es in vivo die Proteolyse abgestorbener Zellen und Gewebsmassen bewerkstelligt und so bei den mit Gewebszerfall (Eiterung oder Leukocytose etc.) einhergehenden Krankheiten zur Bildung und Ausscheidung von Albumosen führt.** Diese Theorie nötigt uns zu der Annahme, dass die lebenden Zellen im stande sind, sich auf irgend eine Weise, etwa durch Produktion eines Antifermentes — gegen die Einwirkung des Trypsins — zu schützen. Dieser Annahme steht nichts im Wege. Denn dass es im tierischen Organismus in der That derartige antitryptisch wirkende Stoffe giebt, ist durch die interessanten Untersuchungen *Gürbers*, *Weinlands* u. a. mit Sicherheit bewiesen. — Dass Blutserum durch Trypsin nicht verdaut wird, ist schon lange bekannt. Von einigen Autoren ist auch die Beobachtung gemacht, dass im Serum Stoffe enthalten sind, welche die Verdauung anderer Eiweisskörper (z. B. Fibrin) hemmen. (*Rodén*, *M. Hahn*, *Pugliese* und *Coggi* u. a.[1]). *Gürber*[2]) hat nun gezeigt, dass, während reines Serumalbumin durch Trypsin vollständig verdaut wird, das Globulin durch dasselbe in keiner Weise verändert wird. Die Globulinlösung zeigt selbst nach längstem Verdauungsversuch weder eine Zunahme des Drehungsvermögens, noch lassen sich darin Albumosen oder Peptone nachweisen. Durch Hitzekoagulation lässt sich die ganze ursprüngliche Menge ausfüllen. Das Globulin ist nicht nur an sich unverdaulich, sondern es vermag auch schon in sehr geringer Menge die tryptische Verdauung von Fibrin und Serumalbuminkrystallen zu verhindern. Vorangehende Pepsineinwirkung hebt die antitryptische Eigenschaft des Globulins auf.

Sehr interessant sind auch die Untersuchungen von *Weinland*[3]). Nachdem *Weinland* in dem zerriebenen Brei von Askariden Substanzen nachgewiesen hat, welche im stande sind, Fibrin sowohl gegen die Pepsin- wie Trypsinverdauung zu schützen, hat er die Frage studiert, ob nicht auch die Immunität der Magendarmschleim-

1) Litteratur bei *Weinland*, Zeitschr. f. Biologie N. F. 26, S. 55.

2) Siehe *Ring*, Einfluss der Verdauung auf das Drehungsvermögen von Serumglobulinlösung, Festschr. der physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1899.

3) *Weinland*, Über Antifermente, Zeitschr. f. Biologie N. F. 26, S. 1 und 45.

haut gegen die Verdauungsenzyme auf Produktion derartiger Antifermente beruht. Durch Alkoholfällung gelang es ihm nun in der That, aus dem Presssaft der Schleimhäute Substanzen darzustellen, welche die peptische und tryptische Verdauung des Fibrins verhindern[1]). Er spricht diese Stoffe als Enzyme an, da ihre Wirkung durch Erhitzen auf 60° beeinträchtigt, durch Erhitzen auf 80° aufgehoben wird. Da die zweiten und dritten Extrakte stärker antifermentativ wirkten als die ersten, nimmt *Weinland* an, — was ja auch a prior höchst wahrscheinlich ist — dass diese Antifermente in den Zellen gebildet werden und fest an ihnen haften. Auf Grund der Ubiquität der eiweisslösenden Fermente im Organismus und der verdauungshemmenden Eigenschaft des Blutes glaubt er, dass die Antifermente im ganzen Organismus verbreitet sind. Durch Wechselwirkung der proteolytischen und antiproteolytischen Enzyme wird nach seiner Ansicht die Zersetzung der Eiweissstoffe im Tierkörper geregelt.

Schliesslich möchte ich noch erwähnen, dass nach *Matthes*[2]) „lebende" rote Blutkörperchen durch Pankreastrypsin nicht aufgelöst werden, und dass *Weinland* mit dem Extrakt zerriebener roter Blutkörperchen ebenfalls kräftige antipeptische und antitryptische Wirkungen erzielt hat.

Während es nun nach alledem sehr wahrscheinlich ist, dass jede lebende Zelle (wenn vielleicht auch in verschiedenem Grade) das Vermögen besitzt, ein antitryptisches Ferment zu erzeugen, halte ich es aus mehreren Gründen für wahrscheinlich, dass das im Organismus verbreitete, bei alkalischer Reaktion wirksame, proteolytische Enzym nicht von jeder einzelnen Zelle gebildet wird, sondern Pankreastrypsin ist, welches entweder aus dem Darmkanal resorbiert ist oder direkt (durch innere Sekretion?) aus der Bauchspeicheldrüse stammt[3]). Hierfür spricht das Vorkommen von Trypsin im Kaninchenharn, ferner der von *Matthes* für das Pepsin angestellte Versuch und schliesslich auch die Thatsache der Autodigestion der Organe post mortem. Denn es ist nicht recht einzusehen, warum in der toten Zelle konstant das proteolytische Ferment über das antiproteo-

1) Aus der Magenschleimhaut einen antiseptischen, aus der Darmschleimhaut einen antipeptischen und einen antitryptischen Körper.

2) *Matthes*, Beitrag zur Frage der Hämolysine, Münchener med. Wochenschr. 1902, S. 8.

3) Es wäre sehr lehrreich an einem Hund, dem das Pankreas exstirpiert ist, die Resorption künstlicher Exsudate und das Verhalten der Autodigestion zu studieren.

lytische die Oberhand gewinnt, während in der lebenden sich beide neutralisieren oder jedenfalls insoweit beeinträchtigen, dass die Zelle durch das tryptische Ferment nicht angegriffen wird. Vor allem aber spricht die Thatsache, dass nekrotische Gewebe, in denen eine Fermentproduktion doch sicher auszuschliessen ist, und ebenso subkutan einverleibte enzymfreie Eiweisskörper (Hühnereiweiss, Kasein, Catgut) unter Zustandekommen von Albumosurie resorbiert werden, dafür, **dass das tryptische Ferment von aussen herangeführt wird und in den von alkalischem Gewebssaft durchtränkten Massen, von keinerlei Antifermenten gehemmt, seine proteolytische Wirkung entfaltet.**

Auf diese Weise scheint mir eine einheitliche, mit den Thatsachen der Autodigestion in gutem Einklang stehende Erklärung der Entstehung und Ausscheidung von Albumosen bei den verschiedenen mit Gewebszerfall einhergehenden Krankheitszuständen möglich.

Herrn Prof. *v. Frey* danke ich aufrichtig für die Erlaubnis, das Laboratorium und die Bibliothek des Physiologischen Institutes benutzen zu dürfen.

Herrn Stabsarzt Dr. *Dieudonné* und Herrn Prof. Dr. *Borst* bin ich ebenfalls für ihre liebenswürdige Unterstützung verpflichtet.

Vor allem danke ich meinem hochverehrten Lehrer Herrn Dr. phil. et med. *Gürber*, welcher mir unermüdlich mit Rat und Belehrung zur Seite stand.

Über das Vorkommen von Eiweiss in der Galle bei Infektionskrankheiten.

Die normale menschliche und tierische Galle enthält ausser dem im Gallenschleim enthaltenen Mucin (einem Glykoproteid) und dem Nukleoalbumin keine Eiweisskörper[1]). Über das pathologische Vorkommen von Eiweiss — sowie über die pathologische Chemie der Galle überhaupt — ist wenig bekannt. Es finden sich hierüber in der Litteratur nur einige spärlichen Angaben aus älterer Zeit (*Lehmann*, *Thénard*), welche jedoch wegen der mangelhaften chemischen Untersuchungsmethoden nicht zu verwerten sind.

Die neueren Lehrbücher der physiologischen Chemie[2]) begnügen sich mit der Angabe, dass Spuren von Eiweiss einige Male in der Galle gefunden seien; es wird jedoch nicht gesagt, von wem und bei welchen Krankheiten und auf welche Weise dieselben nachgewiesen sind. Nur *Hoppe-Seyler*[3]) giebt zwei Methoden des Eiweissnachweises in der Galle an; diese sind jedoch, wie wir sehen werden, unzweckmässig und führen leicht zu falschen Resultaten.

Um mich zu überzeugen, ob das normale Lebersekret eiweissfrei ist, und andererseits die Bedingungen des Eiweissnachweises in demselben festzustellen, habe ich zunächst Ochsen- und Hundegalle, sowie die Galle dreier menschlicher Leichen, deren Lebern keine Veränderung zeigten[4]), darauf hin untersucht, desgleichen die durch Anlegung einer Gallenfistel gewonnene Lebergalle eines Kaninchens.

[1]) Nach *Hammarsten*, Lehrbuch der physiol. Chemie IV. Aufl. 1899, S. 227.
[2]) *Hammarsten* l. c., *Neumeister* II. Aufl. 1897, *Halliburton* 1893.
[3]) *Hoppe-Seyler*, Lehrbuch der physiol. Chemie 1893, S. 447.
[4]) Eines der Individuen war durch Sturz auf den Kopf zu Grunde gegangen.

In allen diesen war keine Spur von Eiweiss nachweisbar. Zum Nachweis wurde so vorgegangen, dass der Gallenschleim durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Essigsäure (1:20) ausgefällt und abfiltriert wurde, ein Verfahren, das — falls nötig — so lange wiederholt wurde, bis die Galle klar filtrierte und auf Essigsäure keine Trübung mehr gab. In dem Filtrat fielen alle Eiweissreaktionen negativ aus (die Kochprobe, die Essigsäure - Ferrocyankalium — und die *Millon*sche Reaktion, ferner Sättigung mit Ammoniumsulfat bei saurer, neutraler und alkalischer Reaktion, und die Bleiprobe, (Abspaltung des locker gebundenen Schwefels durch langes Erhitzen mit Natronlauge und Bleiacetat und Bildung von Schwefelblei [auf dem Wasserbad]). Die Bleiprobe war nur in der Hundegalle positiv. Die *Heller*sche Reaktion ist in der Galle nicht anwendbar, da durch Salpetersäure die an Alkalien gebundenen Gallensäuren befreit und gefällt werden. Auch die Xanthoproteïnreaktion ist zu verwerfen, da sie in der normalen eiweissfreien Galle stark positiv ausfällt.

Zum Zwecke des Eiweissnachweises wurden 500 ccm Ochsengalle mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt; der Niederschlag abfiltriert und aus dem Filtrat der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Die (nun mucin- und alkoholfreie) Galle wurde filtriert und mit etwas Pferdeserum versetzt; die Eiweissreaktionen zeigten keine Beeinflussung; nur die Biuretprobe versagte vollkommen, auch nach Zusatz von etwas Albumosen. Besonders stark fiel die *Millon*sche und die Schwefelreaktion aus. Diese letztere scheint in der menschlichen Galle besonders wertvoll zu sein, da sie sehr empfindlich ist, und sonst kein abspaltbarer Schwefel in der Galle vorkommt (ausser dem Taurin, das den S. als Schwefelsäure enthält, kommen nur noch ätherschwefelsäureähnliche Körper hier und da in ihr vor [*Hammarsten*]). Des weiteren wurde zu einer unveränderten, noch Mucin haltigen Galle etwas Globulin zugesetzt; der Gallenschleim durch verdünnte Essigsäure gefällt und abfiltriert: In dem Filtrat fielen nun alle Eiweissreaktionen (soweit sie nach dem Vorausgeschickten in der Galle erlaubt sind) — auffälligerweise — absolut negativ aus. Es liegt dieses daran, dass auch durch Essigsäure, wenn sie nicht ganz vorsichtig zugesetzt wird die Gallensäuren in Freiheit gesetzt werden und das Eiweiss ausfällen (besonders die Taurocholsäure). Auf diese Weise entsteht ja auch nach *Mörner* im Harn auf Essigsäurezusatz mitunter — bei Gegenwart von Gallensäuren — taurocholsaures Albumin ähnlich dem nukleo- und dem chondroitinschwefelsauren Albumin.

Man muss daher zum Eiweissnachweiss in der Galle entweder das Mucin mit grösster Vorsicht ausfällen, oder — und dieser Weg ist zweifellos vorzuziehen — die Gallensäuren durch Dialyse vorher entfernen. *Hoppe-Seyler*[1]) empfiehlt neben der ersten Methode noch folgende: man solle die Galle reichlich mit Alkohol versetzen und so das Mucin und etwaige Eiweisssubstanzen ausfällen; die Fällung mit konzentrierter Essigsäure, welche das Mucin ungelöst lasse, ausziehen, filtrieren und das Filtrat auf Eiweiss untersuchen. Diese Methode ist jedoch unzulässig, seit wir wissen, dass der Gallenschleim echtes Nukleoalbumin enthält; dieses wird ebenfalls durch Alkohol gefällt und durch konzentrierte Essigsäure denaturiert.

Wir bedienten uns zu unseren Untersuchungen zuerst der erstgenannten Methode.

Die Gallen verdanke ich der Güte des Herrn Prof. Dr. *Borst*. Dieselben wurden in der Weise den Leichen entnommen, dass die Gallenblasen am Hals zugebunden und abgeschnitten wurden; der Pol der Blase wurde dann mit Wasser abgespült, abgetrocknet und durch einen Scherenschlag geöffnet. — Es wurden nur frische Gallen untersucht; ausgeschlossen wurden auch alle diejenigen Fälle, wo die Blase Steine enthielt, oder sonst katarrhalische Erscheinungen aufwies.

Die Galle wurde auf das 2 bis 3 fache mit Wasser verdünnt und, falls der Schleim sich darin schlecht löste, mit ein paar Tropfen Natriumkarbonat versetzt; darauf mit stark verdünnter Essigsäure[2]) neutralisiert und dann durch einen ganz geringen weiteren Zusatz von Säure das Mucin ausgefällt. Der Schleim wurde abfiltriert. Meistens filtrierte die Galle sehr schwer und nicht klar; es war oft nötig sie 10 mal und mehr durch dasselbe Faltenfilter zu schicken. Zur Verhütung der Fäulnis wurde etwas Chloroform zugesetzt. Dieses Verfahren wurde solange wiederholt, bis das Filtrat klar ablief und auf Zusatz verdünnter Essigsäure keine Trübung mehr zeigte, demnach keinen Schleim mehr enthielt. Mit der so behandelten Galle wurden dann die Eiweissreaktionen angestellt: 1. die Kochprobe mit nachträglichem Zusatz verdünnter Essigsäure, 2. die Essigsäure — Ferrocyankalium — 3. die Bleireaktion. Diese drei Proben wurden in jedem Falle angestellt. Bei zweifelhaftem Ausfall wurde noch die Aussalzung mit schwefelsaurem

[1]) Siehe S. 186 Anm. 3.

[2]) 1 Teil Essigsäure auf 20 Teile Wasser.

Ammoniak und die *Millon*sche Reaktion gemacht. In dieser Weise wurden 12 Gallen untersucht; davon stammten 10 aus veränderten Lebern. Die Anzahl der Kreuze giebt die Stärke der Reaktionen an.

	Grad der Verdünnung	Leber	Diagnose und Todesursache	Ausfall der Reaktionen
1. Galle	2fach	normal	—	0
2 „	2 „	„	—	0
3. „	3 „	Fettleber	Tuberculos. pulmon.	0
4. „	2 „	trübe Schwellung	Pneumonie	++
5. „	3 „	„ „	Miliartuberkulose	+
6. „	3 „	Stauung und Fettleber (Muskatnuss)	Vitium cordis	0
7. „	3 „	trübe Schwellung	Sepsis	+++!
8. „	2 „	Fettleber	Tuberculos. pulmon.	+
9. „	2 „	Safranleber	Ikterus	0
10. „	3 „	braune Atrophie	?	0
11. „	2 „	„ „	?	+
12. „	2 „	Lebercirrhose	—	0

Die Galle 4, welche ziemlich starke Eiweissreaktionen zeigte, wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand mit Alkohol extrahiert und im Glührörchen geglüht; die aufsteigenden Dämpfe färbten rotes angefeuchtetes Lackmuspapier blau und mit Bleiacetat getränktes Fliesspapier schwarz. Der NH_3 und H_2S konnten nur von Eiweiss herrühren.

Bei den Farbenreaktionen stören die Gallenfarbstoffe sehr: ihre Entfernung mit Tierkohle ist aber unstatthaft, da, wie es sich zeigte, das Eiweiss durch die Tierkohle mit niedergerissen wird.

Von den 10 pathologischen Gallen enthielten also 5 Eiweiss; von diesen rührten 3 von Infektionskranken her.

Zu den weiteren Untersuchungen bediente ich mich der zweiten Methode. Die Galle wurde auf das 2 bis 4 fache verdünnt, mit etwas Chloroform versetzt, 4 bis 6 Tage gegen fliessendes Wasser dialysiert. Nach 4 Tagen waren Gallensäuren nicht mehr nachweisbar; zum Nachweis wurde die *Pettenkofer*sche Probe in ihrer ursprünglichen und auch in der von *Mylius* und *Neukomm* modifizierten

Form angestellt. Fällte man nun das Mucin aus, so lief man nicht Gefahr, durch einen kleinen Überschuss der Essigsäure das Eiweiss mit niederzuschlagen. Auch konnte man jetzt die Salpetersäure-Reaktion anwenden. Mit den dialysierten Gallen wurde nach Ausfällung des Schleimes die Kochprobe, die *Heller*sche, die Essigsäure — Ferrocyankalium — und die Bleiprobe gemacht. Die Gallen, in denen diese 4 Reaktionen positiv ausfielen, gaben bei halber Sättigung mit Ammonsulfat einen Niederschlag; in dem Filtrat fiel die Kochprobe noch positiv aus; desgleichen trat bei weiterem Zusatz von Ammonsulfat eine Fällung ein. Die Gallen enthielten demnach Serumalbumin und Globulin.

In der folgenden Tabelle sind ebenfalls nur diejenigen Gallen als eiweisshaltig (+) angeführt, in welchen alle 4 Reaktionen deutlich positiv ausfielen.

	Verdünnung	Leber	Diagnose	Ausfall der Reaktionen
1. Galle	3	normal	Tod durch Trauma	0
2. „	4	trübe Schwellung	Sepsis	+
3. „	3	Cirrhosis hepatis		0
4. „	4	trübe Schwellung	Peritonitis	0
5. „	4	Hepatitis infect.	Sepsis	++
6. „	3	Stauungsleber	Myodegeneratio cordis	0
7. „	4	trübe Schwellung	Pneumonia croup.	+
8. „	3	braune Atrophie	—	+ eine Spur

Also auch hier war unter 8 pathologischen Gallen in 3 deutlich Eiweiss nachweisbar; alle 3 stammten aus Leichen mit infektiöser Hepatitis; die Nieren zeigten in diesen Fällen ebenfalls trübe Schwellung oder parenchymatöse Nephritis.

Dass das Eiweiss post mortem aus der Schleimhaut der Gallenblase in die Galle gelangt ist, ist durchaus unwahrscheinlich, da die normale der Leiche entnommene Galle nie Eiweiss enthält; auch wäre die Koincidenz des Auftretens von Eiweiss mit gewissen Erkrankungen der Lebern dann nicht zu erklären.

Übrigens lehrt der eine von uns angestellte Versuch mit Sicherheit, dass das Eiweiss direkt mit der Galle ausgeschieden wird. Es handelte sich darin um ein Kaninchen, dem eine Gallenfistel angelegt war. Die Galle war frei von Eiweiss. Darauf wurde dem Tier eine grössere Menge Albumosen in die V. jugularis eingeführt; schon nach 2 Stunden war in der Leber-Galle Eiweiss mit Sicherheit nachzuweisen. Der Eiweissgehalt nahm in den nächsten Stunden noch erheblich zu. Gleichzeitig scheint die Galle Albumosen enthalten zu haben. Die Leber des Tieres zeigte eine ausgesprochene trübe Schwellung.

Diese Eiweissausscheidung durch die Leber bei Infektionskrankheiten darf man vielleicht manchen Formen der febrilen Albuminurie, insbesondere denjenigen mit rein tubulären Veränderungen der Niere an die Seite stellen; um so mehr, als auch die Galle — wie man jetzt wohl allgemein annimmt — nicht nur ein Sekret sondern auch ein Exkret darstellt und sowohl der Übergang von Bakterien[1]), als auch vieler Arzneimittel (Jodkali, Brom u. a.) insbesondere auch von Metallen in dieselbe sicher bewiesen ist.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch andere nicht assimilierbare Eiweisskörper, z. B. die Albumosen, sei es, dass sie durch pathologische Prozesse (Infektion, Gewebszerfall), sei es durch künstliche Einführung in die Blutbahn gebracht sind, durch die Galle zum Teil ausgeschieden werden. Für das Hämoglobin ist dies von *Stern*[2]) und *Filehne*[3]) nachgewiesen; nach diesen lässt sich bei Zuständen, in denen es zur Auflösung grösserer Mengen von Blutkörperchen kommt, in der Galle unverändertes Oxyhämoglobin nachweisen, noch bevor dasselbe im Harn erscheint.

Die Möglichkeit, dass körperfremdes Eiweiss aus der Blutbahn durch die Galle in den Darm ausgeschieden werden kann, um dort einer regulären Verdauung und Resorption zu unterliegen, muss jedenfalls bei Untersuchungen über das Schicksal künstlich einverleibter heterogener Eiweissstoffe berücksichtigt werden[4]). Und man

[1]) Litteratur bei *Gumprecht*, Deutsche med. Wochenschr. 1895 und *v. Klecky* Arch. f. experim. Pathol. Bd. 39, S. 173.

[2]) *Stern*, *Virchows* Archiv Bd. 123, S. 33, zitiert nach *Krehl*, Patholog. Physiol. 1898.

[3]) *Filehne*, *Virchows* Archiv Bd. 121, S. 605.

[4]) Vergl. *Neumeister*, Lehrbuch d. physiol. Chemie 1897, S. 300 und *Munk* und *Lewandowsky*, Über die Schicksale der Eiweissstoffe nach Einführung in die Blutbahn, *Du Bois'* Archiv 1899, Suppl. S. 73. Hier ist dieser Möglichkeit nicht

wird wohl nicht eher zu der Annahme berechtigt sein, dass das Kasein, Eieralbumin, Acid- und Alkalialbuminat etc. nach direkter Einverleibung assimiliert werden können, bevor man nicht diese Möglichkeit auf Grund exakter Untersuchungen ausschliessen kann[1]).

Rechnung getragen; aus der Thatsache; dass von den injizierten Eiweissmengen nur ein Teil im Harn wieder erscheint, wird geschlossen, dass der andere Teil direkt assimiliert wird.

[1]) Vergl. *Gürber* und *Hallauer*, Über die Ausscheidung körperfremder Eiweissstoffe durch die Galle, — erscheint in der nächsten Zeit (Zeitschr. f. Biologie).

Lebenslauf.

Ich *Benno Hallauer* bin am 7. Mai 1880 in Danzig als Sohn des Kaufmanns *Wilhelm Hallauer* geboren. Nach Besuch des Königlichen Gymnasiums zu Danzig erwarb ich mir September 1898 das Reifezeugnis. Ich bezog die Universität Berlin für ein, Freiburg i. B. für drei, München für ein, Berlin für zwei, zuletzt Würzburg für zwei Semester. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich in Würzburg und wurde am 6. August 1903 als Arzt approbiert.